



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS: NOVAS FORMAS FARMACÊUTICAS, FORMULAÇÕES E DISPOSITIVOS.

Trabalho submetido por
Ana Luísa da Silva Barroco
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes

Outubro de 2013

A todos os que me ajudaram a Crescer.

*“You can dream, create, design and build the most wonderful place in
the world, but it requires people to make the dream a reality.”*

Walt Disney

Agradecimentos

A todos aqueles que estiveram ao meu lado, que souberam compreender as minhas ausências, que me acarinharam e apoiaram incondicionalmente ao longo do meu percurso académico.

À Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes, orientadora desta monografia, pela dedicação, disponibilidade e apoio à realização deste trabalho.

À equipa da Farmácia Portela, que me recebeu com amizade e dedicação, transmitindo-me diariamente todo o seu conhecimento.

Aos meus colegas e amigos, Ana Rita Rodrigues, Ana Sofia Figueiredo, Joana Lourenço, João Aguiar, Kelly Frade, Tânia Martins, os bons momentos vividos durante estes cinco anos, o apoio nos momentos difíceis e a entreaajuda. Que a amizade perdure!

Às minhas amigas de infância, Ana Bexiga, Ana Irene, Catarina Guerra e Joana Gomes, por me acompanharem e apoiarem em mais uma etapa da minha vida.

Ao Zé por estar sempre presente e por me apoiar incondicionalmente, por me fazer sentir especial e, sobretudo, pelos braços que me envolvem na hora certa.

Aos meus pais que sempre foram os pilares da minha vida, por acreditarem sempre em mim e por nunca me deixarem desistir. O meu sucesso é o vosso sucesso.

Aos meus avós, tios e restante família por serem uma presença contínua e pelos exemplos de vida que contribuíram de forma determinante para a minha formação pessoal.

A todos, muito Obrigada!

Resumo

Os medicamentos pediátricos são um importante fator na qualidade de vida da população pediátrica. Assim, o presente trabalho pretende rever a situação atual referente às novas formas farmacêuticas, formulações e dispositivos destinados especificamente a esta população.

O Regulamento (CE) nº 1901/2006 estabelece um sistema de obrigações, recompensas e incentivos que visam a investigação de novos medicamentos pediátricos, tendo por base a salvaguarda da saúde das crianças. Apesar disso, é questionável se o seu impacto se traduz em melhores medicamentos pediátricos.

Esta classe de medicamentos apresenta-se de extrema importância para o mercado, não só pela crescente utilização de medicamentos *off-label* em pediatria, mas, também, pelas características farmacocinéticas apresentadas por esta população.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugeriu que as formas farmacêuticas orais sólidas, com características adequadas, podem constituir uma alternativa na terapêutica pediátrica, facto, também, reconhecido pela indústria farmacêutica. Em resposta aos desafios inerentes ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos surgiram novas formas farmacêuticas: multiparticulares, dissolúveis, orodispersíveis e mastigáveis. Adicionalmente, conceber dispositivos de administração de medicamentos é da maior importância para assegurar a medição exata da dose prescrita e facilitar a sua toma.

Atualmente, a situação do mercado de medicamentos pediátricos, nomeadamente, a Investigação e Desenvolvimento (I&D) de novas formas farmacêuticas e formulações ainda se encontra em desenvolvimento, sendo, por isso, necessário maior investimento nesta área, por forma a aumentar o leque de opções terapêuticas que satisfaçam as necessidades da população pediátrica.

Palavras-chave: Medicamentos pediátricos; Iniciativas regulamentares; Formas farmacêuticas pediátricas; Dispositivos pediátricos.

Abstract

Paediatric medicines are an important factor in the quality of life of the paediatric population. Thus, this study intends to review the current situation regarding new dosage forms, formulations and devices specifically designed for this population.

The Regulation (EC) No 1901/2006 establishes a system of obligations, rewards and incentives with the purpose of promoting research on new paediatric medicines, based on the safeguard of children health. Nevertheless, it is questionable whether its impact results in better paediatric medicines.

This class of drugs has become of extreme importance to the market, not only by the increasing use of off-label medicines in paediatrics, but also by the pharmacokinetic characteristics presented by this population.

The World Health Organization (WHO) suggested that solid oral dosage forms with appropriate characteristics may be an alternative in paediatric therapy, which was also recognized by the pharmaceutical industry. In response to the challenges inherent to the development of pediatric medicines new dosage forms have emerged: the multiparticulate, the dispersible, the orodispersible and the chewable. Additionally, the creation of devices for medication administration is of major importance to ensure the accurate measurement of the prescribed dose and to facilitate the dose taking.

Currently, the market situation of paediatric medicines, namely Research and Development (R&D) of new dosage forms and formulations is still in development, and therefore a higher investment in this area is needed, in order to increase the range of treatment options to meet the needs of the paediatric population.

Keywords: Paediatric medicines; Paediatric regulation; Paediatric dosage forms; Paediatric device.

Índice Geral

Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas	13
Lista de Abreviaturas	15
Capítulo 1. Introdução	17
Capítulo 2. Medicamentos pediátricos - Iniciativas Regulamentares.....	21
2.1. Iniciativas Regulamentares nos Estados Unidos	22
2.2. Iniciativas Regulamentares na União Europeia	24
2.3. Cinco anos de legislação pediátrica na União Europeia	26
2.4. Iniciativas da Organização Mundial da Saúde.....	28
Capítulo 3. Medicamentos pediátricos - Porquê?.....	31
3.1. Terapêutica pediátrica <i>off-label</i>	31
3.2. Necessidades específicas das subpopulações pediátricas	34
3.2.1. Necessidades específicas dos prematuros, recém-nascidos e bebés	34
3.2.2. Necessidades específicas das crianças	35
3.2.3. Necessidades específicas dos adolescentes	35
3.2.4. Capacidade de deglutição da população pediátrica.....	36
3.3. Parâmetros farmacocinéticos em pediatria	37
3.3.1. Absorção.....	37
3.3.2. Distribuição	39
3.3.3. Metabolismo.....	41
3.3.4. Excreção	42
Capítulo 4 - Desenvolvimento de medicamentos pediátricos: Novas formas farmacêuticas	45
4.1. Desafios inerentes ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos.....	45
4.1.1. A diversidade da população pediátrica.....	45
4.1.2. A frequência da dose	46
4.1.3. Aceitabilidade e palatabilidade	46
4.1.4. Excipientes – o uso de novos excipientes	47
4.2. Administração oral.....	48
4.3. Formas farmacêuticas líquidas.....	49
4.4. Novas formas farmacêuticas	51

4.5. Multiparticulares	52
4.5.1. Minicomprimidos	52
4.5.2. Grânulos	55
4.6. Formas farmacêuticas sólidas dispersíveis	57
4.6.1. Comprimidos dispersíveis	57
4.7. Formas Farmacêuticas Orodispersíveis	59
4.7.1. Comprimidos Orodispersíveis.....	59
4.7.2. Minicomprimidos orodispersíveis.....	60
4.7.3. Comprimidos Liofilizados.....	61
4.7.4. Película orodispersível	62
4.7.5. Comprimidos para chupar	63
4.8. Formas Farmacêuticas Mastigáveis	64
4.8.1. Comprimidos Mastigáveis.....	64
4.8.2. Gomas para mastigar.....	65
4.9. Formulações especiais	65
Capítulo 5. Dispositivos para administração oral de formulações pediátricas.....	69
5.1. Exemplos de dispositivos habitualmente utilizados	70
5.2. Novos dispositivos para administração oral de formulações pediátricas.....	74
Conclusão e perspectivas futuras.....	81
Bibliografia.....	83

Índice de Figuras

Figura 1 - Cronologia da Regulamentação Pediátrica.....	21
Figura 2 - Planos de Investigação aprovados entre 2007 e 2012	27
Figura 3 - Anatomia da boca e processo de deglutição	36
Figura 4 - Alterações da composição corporal dependente da idade	40
Figura 5 - A influência da idade sobre a função renal	43
Figura 6 - Prescrição de formas farmacêuticas líquidas e sólidas em função da idade.	49
Figura 7 - Comparação do tamanho dos minicomprimidos com comprimidos convencionais	53
Figura 8 - Capacidade de deglutição de um minicomprimido ou xarope em crianças com idade inferior a seis anos	54
Figura 9 - Exemplificação do processo de dissolução dos comprimidos dispersíveis ..	58
Figura 10 - Biberão Medibottle [®] adaptado para seringa oral.	75
Figura 11 - Colher de dosagem única.....	77
Figura 12 - Palha com uma dosagem exata de grânulos	78
Figura 13 - Seringa oral adaptada ao sistema palha.....	36

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Terminologia e faixas etárias das subpopulações pediátricas	34
Tabela 2 - Preferência por diferentes formas farmacêuticas consoante a idade	48
Tabela 3 - Novas formas farmacêuticas pediátricas	52
Tabela 4 - Vantagens e desvantagens para a população pediátrica associadas aos diferentes tipos formas farmacêuticas orais.....	67
Tabela 5 - Vantagens e desvantagens de dispositivos de administração oral utilizados em pediatria.	73
Tabela 6 - Posologia e dispositivos de administração do Tylenol® dependendo da idade e do peso.	74

Lista de Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado
BPCA - *Best Pharmaceuticals for Children Act*
CYP - Citocromo P450
EMA - *European Medicines Agency*
EUA - Estados Unidos da América
EU - *European Union*
FDA - *Food and Drug Administration*
FDAAA - *Food and Drug Administration Amendments Act*
FDAMA - *Food and Drug Administration Modernization Act*
FDASIA - *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*
FGP - Formulário Galénico Português
FIP - *Fédération Internationale Pharmaceutique*
I&D - Investigação e Desenvolvimento
iECA - Inibidores da Enzima Conversão Angiotensina
MUDSF - *Multiple Unit Dosage Forms*
MMV - *Medicines for Malaria Venture*
NIH - *National Institute of Health*
OATP - *Organic Anion Transporting Polypeptide*
OMS - Organização Mundial de Saúde
pH - Potencial de Hidrogénio
PIP - Planos de Investigação Pediátrica
PREA - *Pediatric Reserch Equity Act*
PSP - *Pediatric Study Plan*
PUMA - *The Paediatric Use Marketing Authorisation*
R&D - *Research and Development*
RCM - Resumo das Características do Medicamento
UE - União Europeia
VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana
Vd - Volume de distribuição
WHO - *World Health Organization*
WR - *Written Request*

Capítulo 1. Introdução

A realização deste trabalho constituiu, à partida, um desafio aliciante. Na nossa sociedade é frequente ouvirmos a expressão “as crianças são o futuro”, no entanto, em muitos aspetos, há ainda muito a fazer para lhes proporcionarmos uma vida mais cómoda e segura. No âmbito da minha área de formação - as Ciências Farmacêuticas - proponho-me abordar o atual estado de I&D de medicamentos pediátricos, nomeadamente, no que concerne a novas formas farmacêuticas, formulações e dispositivos.

Ao longo do século XX, sobretudo após a II Guerra Mundial, a criança foi alvo de maior atenção por parte da Organização das Nações Unidas. Em 1946 foi criada a UNICEF com vista a proteger a Criança. Em 1959 foi aprovada a Declaração dos Direitos da Criança na qual está consignado que “A criança (...) terá direito a crescer e desenvolver-se em boa saúde (...) a assistência médica adequada” (Assembleia Geral das Nações Unidas, 1959; Unicef, 1989).

O termo “criança” tem, neste trabalho, um sentido lato, na medida em que a população pediátrica é um grupo heterogéneo, dividido em subgrupos onde cada um apresenta necessidades específicas, afastando-se a ideia de que a criança é um adulto em ponto pequeno. Apesar disso, ainda é longo o caminho a percorrer uma vez que, com frequência, se verifica a administração de substâncias ativas a crianças, sob a forma de especialidades farmacêuticas com dosagens e/ou em formas farmacêuticas destinadas a adultos. Esta prática acarreta riscos concomitantes de ineficácia e/ou reações adversas, problemas que tentam atualmente ser resolvidos.

Para que a farmacoterapia pediátrica seja segura e eficaz é necessário desenvolver medicamentos apropriados à idade e à fase de desenvolvimento da criança. A investigação nesta área tem sido alvo de iniciativas regulamentares por parte de vários organismos, nomeadamente a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA), a *European Medicines Agency* (EMA) na União Europeia (UE) e a OMS.

Com a finalidade de responder às necessidades terapêuticas das crianças, entrou em vigor em Janeiro de 2007 o Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico, que estabelece obrigações, incentivos e recompensas às empresas farmacêuticas que se proponham trabalhar nesta área. Por ser uma área de investigação sensível, o

Regulamento reforça a necessária qualidade da investigação e os princípios éticos. Cinco anos após a sua implementação podemos questionar-nos se o seu impacto se traduz em “melhores medicamentos para as crianças” (Comissão Europeia, 2013).

Torna-se fundamental o desenvolvimento de formulações adequadas às necessidades específicas da população pediátrica, tendo como principal objetivo obter uma dose de administração segura, precisa e adequada, reduzindo os erros inerentes à medição e aumentando a adesão à terapêutica.

A administração de medicamentos por via oral é a preferencial em pediatria, pelo que 90% das formas farmacêuticas pediátricas são administradas por esta via. Em 2008, a OMS sugeriu que as formas farmacêuticas sólidas podem constituir uma alternativa potencial na terapêutica pediátrica e, graças aos avanços da tecnologia farmacêutica, têm sido desenvolvidas diferentes formas farmacêuticas orais sólidas com características que as tornam adequadas à população pediátrica (Ivanovska, Mantel-teeuwisse, & Dijk, 2013; Maldonado & Schaufelberger, 2011).

Para a administração de medicamentos, aquando do seu desenvolvimento, deve ser considerada a conceção de um dispositivo de administração que facilite a mesma e permita uma medição exata da dose, de uma forma simples e controlada. Neste sentido, foram apresentadas mais de 100 patentes de novos dispositivos pediátricos, recorrendo às novas tecnologias (Ivanovska *et al.*, 2013).

Na elaboração desta revisão bibliográfica segui uma metodologia de pesquisa na base de dados PubMed e no motor de busca Google Scholar. Utilizei as palavras-chave: *age classification of paediatric population, paediatric drugs, off-label, paediatric regulation, paediatric formulations, paediatric pharmacokinetics, age appropriate formulations, new paediatric dosage forms, oral administration, paediatric administration device*. A pesquisa bibliográfica decorreu entre Fevereiro e Outubro de 2013. Dada a atualidade do tema, a informação relativa a novas formas farmacêuticas, formulações e dispositivos é relativamente escassa, não possibilitando um maior desenvolvimento desses mesmos capítulos. Adicionalmente, dados referentes a Portugal não foram passíveis de ser apresentados dada a falta de informação nesta área. O programa de gestão de bibliografia usado foi o Mendeley 1.9.1.

O trabalho está estruturado com a preocupação subjacente de que os conteúdos se sucedessem de forma clara e lógica. Assim, o segundo capítulo consagra-se às iniciativas regulamentares tomadas no âmbito dos medicamentos pediátricos nos EUA e na UE e às iniciativas da OMS. No terceiro capítulo desenvolve-se a temática *Medicamentos pediátricos - Porquê?* chamando a atenção para as necessidades específicas das subpopulações pediátricas e para o recurso à terapêutica *off-label*. No que concerne ao quarto capítulo, analisa-se o ponto da situação do desenvolvimento de medicamentos pediátricos, novas formulações e novas formas farmacêuticas. No quinto capítulo aborda-se a temática dos dispositivos para administração oral de formulações pediátricas e procede-se a uma listagem das mesmas. O trabalho termina com as conclusões e perspetivas futuras.

Capítulo 2. Medicamentos pediátricos - Iniciativas Regulamentares

Os medicamentos que se destinam aos adultos são sujeitos a extensos ensaios de qualidade, segurança e eficácia. No caso da população pediátrica, a maioria dos medicamentos utilizados não foram estudados especificamente nesta população, o que explica o elevado número de prescrições de medicamentos sem indicação de uso em crianças, com consequências preocupantes. Para tentar contornar esta situação, foram desenvolvidas normas específicas de investigação de medicamentos pediátricos, que passaram a fazer parte integrante do processo de I&D de um novo medicamento. Ao longo dos últimos anos foram postas em prática várias iniciativas, quer nos EUA quer na UE, que visam melhorar a saúde pediátrica, incentivando a investigação e promovendo estudos sobre a eficácia e a segurança de medicamentos utilizados nesta população (Figura 1).

Apesar das iniciativas levadas a cabo nos EUA e na UE serem diferentes, uma colaboração entre ambos, pode salvaguardar a exposição das crianças a ensaios desnecessários, bem como contribuir para uma futura uniformidade legislativa no desenvolvimento de medicamentos pediátricos (Zisowsky, Krause, & Dingemanse, 2010).

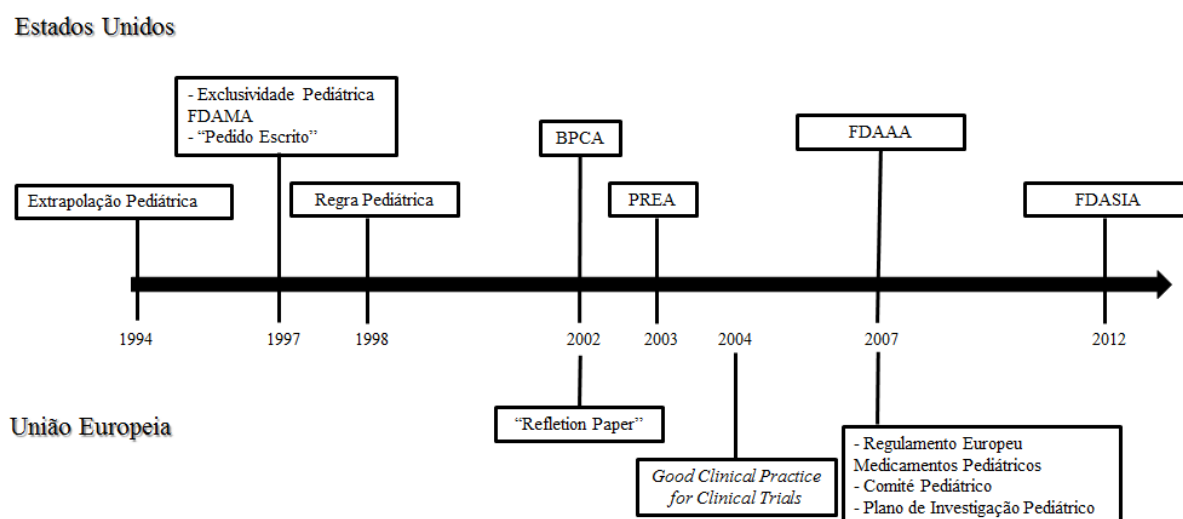


Figura 1 - Cronologia da Regulamentação Pediátrica (adaptado de Tassinari, 2012)

2.1. Iniciativas Regulamentares nos Estados Unidos

Nos EUA são efetuadas mais de 3,5 bilhões de prescrições pediátricas por ano. Destas, mais de 50% são de medicamentos que não foram sujeitos a ensaios clínicos na população mencionada; isto é, sem estudos acerca de qual a dosagem adequada, eficaz e segura (Wertheimer, 2011). Para solucionar este problema e promover a realização de ensaios clínicos de medicamentos pediátricos, a FDA implementou inúmeras iniciativas regulamentares.

A primeira iniciativa surgiu em 1994, com a “Extrapolação da Eficácia”, na qual era pedido aos titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) que verificassem se os dados existentes eram suficientes para justificar o uso do medicamento em pediatria. Se tal se confirmasse, poderia ser pedida à FDA uma nova indicação terapêutica do medicamento (Zisowsky *et al.*, 2010). Este processo era de caráter voluntário, pelo que os resultados não corresponderam às expectativas. Entre 1991 e 1996, foram propostos 71 estudos pediátricos de medicamentos já comercializados, dos quais apenas 11 foram realizados (Duarte, 2008).

Em 1997, foi aprovada a lei da “Exclusividade Pediátrica”, na qual se definiu que, a empresa que realizasse ensaios clínicos voluntariamente em crianças teria como recompensa, um período adicional de seis meses de exclusividade de mercado. Tal aplicava-se, não só ao medicamento estudado, mas também a todas as formas farmacêuticas e dosagens com a mesma substância ativa do medicamento estudado.

Surgiu ainda nesse ano, a *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA), que autorizava a FDA a elaborar uma lista de medicamentos com potenciais benefícios pediátricos a serem submetidos a estudos e autorizava o envio de *Written Request* (WR) - Pedido Escrito - tanto a requerentes como a titulares de AIM. Para a obtenção do período adicional, os ensaios teriam de ser realizados de acordo com critérios e condições definidos no pedido por escrito. Em 1998, foi publicada a “Regra Pediátrica” que obrigava à realização de estudos de eficácia e de segurança em pediatria, em qualquer fase do ciclo de vida de um medicamento. A FDA pode dispensar a realização desses ensaios aos medicamentos que se considerem inseguros para as crianças, que não possam ser formulados numa forma farmacêutica adequada e que a doença para a qual está indicado não ocorra em crianças (Zisowsky *et al.*, 2010).

Nem a “Exclusividade Pediátrica”, nem a “Regra Pediátrica” atribuem incentivos a medicamentos que perderam a patente. Surgiu assim, em 2002 a legislação *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA), que concede seis meses de proteção de exclusividade de mercado a medicamentos que tenham perdido a patente e incentivos, que surgiram da criação de um financiamento público administrado pelo *National Institute of Health* (NIH), àqueles que possuam proteção de patente e que o seu titular não demonstre interesse em fazê-lo (Duarte, 2008; Zisowsky *et al.*, 2010).

No mesmo ano, foi divulgada a *Pediatric Reserch Equity Act* (PREA), com a qual, os estudos sobre a utilização pediátrica passaram a ser de caráter obrigatório para todos os medicamentos, retrospectivamente, desde 1 de Abril de 1999, com exceção dos que justificassem a sua isenção (Duarte, 2008).

A BPCA e a PREA são duas legislações distintas, a primeira define os incentivos e a segunda define os requisitos.

Em 2007, surgiu a *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA) como resultado da alteração da PREA e a BPCA, tendo sido prolongadas até 2012. A FDAAA criou um “Comité de Revisão Pediátrico” composto por profissionais com conhecimentos sobre diversas áreas: pediatria, farmacologia clínica, estatística, química, ética pediátrica, que lhes confere a capacidade para avaliar os estudos pediátricos, garantindo a sua qualidade e consistência (Zisowsky *et al.*, 2010).

Recentemente, no ano de 2012, foi aprovada a legislação *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA) onde ficou definido que a BPCA e a PREA deixarão de ser submetidas a um processo de reautorização a cada cinco anos. A PREA dispõe de uma extensão de prazo para estudos que tenham sido adiados, desde que: sejam apresentadas razões válidas que justifiquem o seu atraso; o atraso no desenvolvimento não poderia ser evitado ou previsto; o fabricante ainda seja capaz de completar os estudos. Quanto ao “Pedido Escrito” não há mudanças no seu processo, continuando a ser sugerido pela FDA. Porém, os recém-nascidos passam a ser incluídos nos ensaios clínicos, exceto se a doença não ocorrer nessa faixa etária ou se os estudos não forem viáveis ou seguros.

Os *Pediatric Study Plan* (PSP) passaram a ser obrigatórios e apresentados até ao final da fase II dos ensaios clínicos, os quais devem contemplar a descrição dos estudos que se pretendem realizar ou qualquer pedido de isenção devidamente justificado.

A FDASIA estabeleceu como prioridade o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras e atribuiu uma “revisão pediátrica” para os medicamentos já comercializados (Tassinari, 2012).

2.2. Iniciativas Regulamentares na União Europeia

Em 1997, a Comissão Europeia organizou na EMA uma reunião com peritos de todos os Estados Membros para refletir sobre medicamentos pediátricos. Chegaram à conclusão que, tal como nos EUA, teriam de ser criadas iniciativas regulamentares para conceder incentivos à investigação de medicamentos utilizados em crianças.

Como resultado de uma conferência internacional, onde se debateu a conduta de ensaios clínicos em crianças, surgiu em 2000, a diretriz E11 ICH *Clinical Investigation of medicinal products in the paediatric population*, tornando-se uma diretriz europeia que ainda se mantém em vigor.

Em 2004, foi aprovada a Diretiva (2001/20/EC) *Good Clinical Practice for Clinical Trials*, onde são definidos aspetos específicos sobre a realização de ensaios em crianças e critérios para a sua proteção (European Medicines Agency, 2007).

Após a publicação do documento *Better Medicines for Children – proposed regulators actions in paediatric medicinal products*, em Fevereiro de 2002, o qual foi sujeito a mais de 60 comentários que foram posteriormente incorporados num outro documento denominado *Reflection Paper*, a Comissão Europeia elaborou uma proposta de regulamentação dos medicamentos pediátricos (Comissão Europeia, 2002). Após a avaliação do impacto dessa proposta, a nível social, económico e ambiental sobre as crianças, as famílias, a indústria, os profissionais de saúde e os governos nacionais dos Estados Membros, foi possível iniciar o processo legislativo que rege o desenvolvimento e autorização de medicamentos para uso pediátrico (EMA, 2007).

O Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico foi aprovado e entrou em vigor em Janeiro de 2007. “Estabelece um sistema de obrigações, recompensas e incentivos, juntamente com medidas horizontais destinadas a assegurar que os medicamentos são regularmente investigados, desenvolvidos e autorizados com vista a dar resposta às necessidades terapêuticas das crianças” (Comissão Europeia, 2013). Este regulamento tem por objetivo “facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico, garantir que os medicamentos utilizados no tratamento da população

pediátrica sejam objeto de uma investigação de elevada qualidade que tenha em conta princípios éticos e estejam adequadamente autorizados para uso pediátrico, e melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população pediátrica.”. Este aplica-se aos medicamentos que se encontrem em fase de desenvolvimento e aos medicamentos já autorizados (Conselho da União Europeia & Parlamento Europeu, 2006).

O “Comité Pediátrico” criado no âmbito da EMA tem como objetivo avaliar diversos aspetos que envolvem os medicamentos pediátricos, nomeadamente: a avaliação científica; a aprovação dos Planos de Investigação Pediátrica (PIP) e do respetivo sistema de isenções, bem como, apoiar diversas medidas previstas no regulamento. Deve, não só, considerar os potenciais benefícios terapêuticos para os pacientes pediátricos, que participem nos estudos, mas também, evitar estudos desnecessários ou que atrasem a autorização de medicamentos para outros grupos.

Segundo o Regulamento é imprescindível a apresentação de um PIP para aqueles medicamentos que venham a ser introduzidos no mercado após a entrada em vigor do mesmo. A sua apresentação deve ser feita numa fase precoce do desenvolvimento do medicamento, até ao fim da fase I ou II dos ensaios clínicos, para garantir que os estudos na população pediátrica não atrasem a autorização de medicamentos para os outros grupos da população. Neste documento estão descritas as medidas propostas para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento para a população pediátrica, e, é nele, que se deverão basear para o desenvolvimento e avaliação dos medicamentos para uso pediátrico. Uma vez submetido a avaliação pelo Comité e aprovado, podem ser desenvolvidos dados pediátricos e, se estes provarem indicação terapêutica pediátrica, será concedida uma extensão da patente por um período adicional de seis meses como forma de recompensa. Contudo, poderão existir isenções à obrigação de apresentação do PIP como, por exemplo: se provada a ineficácia e insegurança do medicamento em questão para a população pediátrica; se a doença ou patologia a que o medicamento em questão se destina ocorrer apenas na população adulta; e se o medicamento em questão não apresentar um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes (Conselho da União Europeia & Parlamento Europeu, 2006; Rocchi, Paolucci, Ceci, & Rossi, 2010; Zisowsky *et al.*, 2010).

Para aqueles medicamentos já comercializados e sem proteção de patente ou de certificado complementar de proteção, o Regulamento introduz um novo tipo de AIM – *The Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA). O seu principal objetivo é estimular a investigação de medicamentos existentes, oferecendo oito anos de exclusividade de dados e dez anos de exclusividade de comercialização a qualquer novo medicamento não patenteado exclusivamente desenvolvido para ser usado na população pediátrica (Comissão Europeia, 2013).

2.3. Cinco anos de legislação pediátrica na União Europeia

Cinco anos após aprovação do Regulamento (CE) nº 1901/2006 surge um relatório sobre a experiência adquirida com a sua aplicação relativo a medicamentos para uso pediátrico intitulado “Melhores Medicamentos para as Crianças - do Conceito à Realidade”.

A imposição de desenvolver e discutir com o Comité Pediátrico um PIP fez com que, no final de 2012, a EMA contabilizasse 600 PIP aprovados, dos quais 453 dizem respeito a medicamentos ainda não autorizados na UE e os restantes com novas indicações para medicamentos protegidos por patentes ou por AIM para uso pediátrico (Figura 2). Assim, verificou-se que foram concluídos 33 dos planos de investigação aprovados para novos medicamentos com indicações pediátricas.

De acordo com o Regulamento, a UE foi obrigada a suportar a investigação de medicamentos não protegidos por patentes. Até 2013, foram financiados 16 projetos, que abrangem, pelo menos, 20 substâncias ativas não protegidas por patentes (Comissão Europeia, 2013).

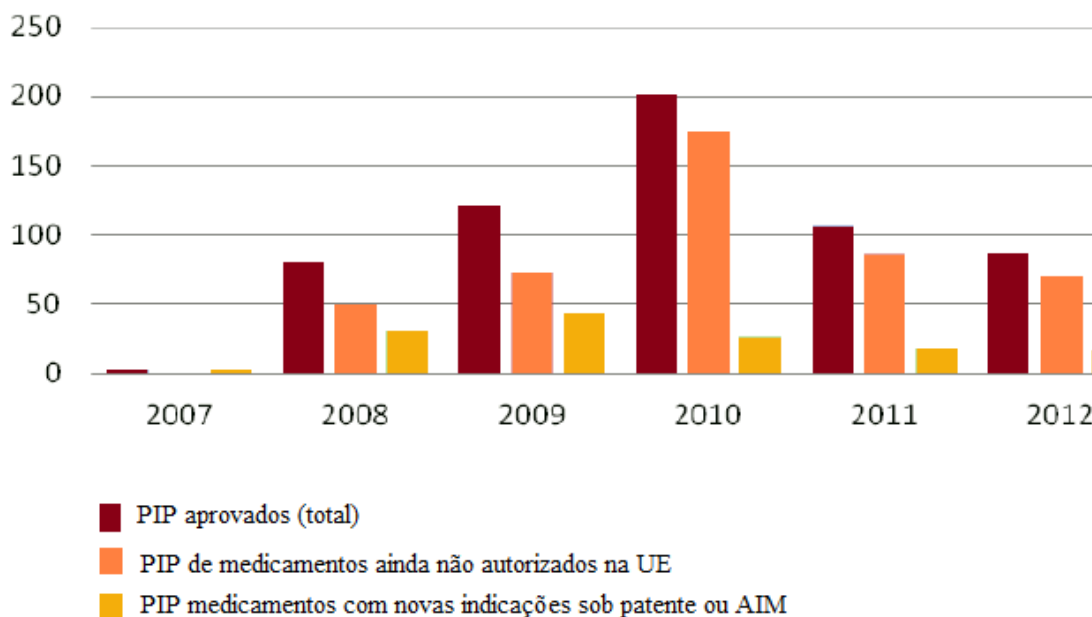


Figura 2 - Planos de Investigação aprovados entre 2007 e 2012 (adaptado de Comissão Europeia, 2013)

Com a aplicação do Regulamento, 31 dos 152 novos medicamentos foram autorizados para uso pediátrico e 10 deles satisfazem as condições previstas no artigo 7º do Regulamento (CE) nº 1901/2006, pelo que permaneceram isentos. Estes dados são satisfatórios e indicativos de que, nos próximos anos, muitos desses 152 novos medicamentos sejam autorizados para uso pediátrico. Além disso, foram aprovadas 72 novas indicações pediátricas para medicamentos já autorizados, 26 são novas formas farmacêuticas para uso pediátrico e 18 formas adaptadas para medicamentos já autorizados.

Com vista a obter mais informação sobre os medicamentos utilizados em pediatria, o Regulamento requereu às empresas farmacêuticas dados sobre a segurança e eficácia dos medicamentos autorizados no tratamento da população pediátrica. Como resultado, desde 2008, foram apresentados mais de 18000 relatórios de estudos relativos a cerca de 2200 medicamentos.

No que diz respeito à PUMA, esses resultados não são tão animadores, tendo sido aprovada apenas uma.

Apesar de terem passado cinco anos, após a entrada em vigor do Regulamento, já se observam alguns dados satisfatórios, mas, apesar disso, os longos períodos de I&D dos

medicamentos, fazem com que só com o decorrer do tempo seja possível avaliar o seu real efeito sobre a saúde pediátrica. Contudo, é notório que com o Regulamento, o desenvolvimento de medicamentos pediátricos é, atualmente, parte integrante do desenvolvimento de novos medicamentos. (Comissão Europeia, 2013)

2.4. Iniciativas da Organização Mundial da Saúde

A OMS é a autoridade que coordena e dirige questões de saúde dos Estados Membros das Nações Unidas e não ficou indiferente à falta de medicamentos específicos para as crianças. No mesmo ano em que foi aprovado o Regulamento Europeu, a OMS aprovou o projeto *Better Medicines for Children*, que tinha como finalidade promover a I&D de medicamentos pediátricos.

A partir deste projeto surgiram várias iniciativas, a primeira das quais, no fim desse ano, com *Make Medicines Child Size* para sensibilizar e promover ações tendo em vista a necessidade de medicamentos específicos para as crianças.

Posteriormente, a OMS publicou a primeira lista de medicamentos pediátricos prioritários – *Model List of Essential Medicines for Children*, sendo esta revista e atualizada a cada dois anos. Uma das principais preocupações da OMS é o acesso à saúde de países em desenvolvimento, de modo que esta lista foi elaborada para que se tornasse uma referência nos mesmos.

Em 2010, foi publicado um formulário – *Model Formulary for Children* - para auxiliar a prescrição médica, dispondo de informações da dose e do tratamento dos medicamentos que fazem parte da lista *Model List of Essential Medicines for Children*. É publicado anualmente pela UNICEF e pela OMS, uma lista com os preços e o país de origem dos medicamentos essenciais – *Sources and Prices of Selected Medicines for Children*, que promove uma gestão económica e o acesso de todos aos medicamentos apropriados.

A OMS ajudou a Fundação *Bill and Melinda Gates* a criar um grupo de trabalho de regulamentação internacional – *Paediatric Medicines Regulatory Network* -, responsável por rever as normas regulamentares vigentes e promovendo, assim, a comunicação, colaboração e coordenação regulamentar na área de fabrico, licenciamento e pesquisa. Desta iniciativa, surge o documento *Development of Pediatric Medicines: Points to Consider in Formulation*, que contém alguns pontos relevantes para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

Em 2012, a lista foi atualizada e republicada com o título *Priority Life-Saving Medicines for Mothers and Children*, e nela estão enumerados os medicamentos que devem estar disponíveis em todos os sistemas de saúde, de forma a assegurar a saúde da criança e, também, da mãe. Constituem uma prioridade para crianças com idade inferior a cinco anos, os medicamentos para o tratamento de pneumonia, diarreia, malária, sépsis neonatal, Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e deficiências de vitamina A.

Ao longo do seu percurso, a OMS tem um papel ativo na promoção de medicamentos adaptados à população pediátrica, oferecendo preciosas orientações e informações sobre os medicamentos essenciais e incentivando a investigação e o desenvolvimento de novos medicamentos (Ivanovska, Mantel-teeuwisse, & Dijk, 2013).

Capítulo 3. Medicamentos pediátricos - Porquê?

Questões éticas sobre a realização de ensaios clínicos de medicamentos em crianças, levaram a que muitos dos medicamentos usados para tratar as crianças não sejam cientificamente fundamentados. Dessa forma, o uso *off-label* de medicamentos tornou-se uma prática recorrente no tratamento da população pediátrica.

Quando se aborda este tema, são muitas as referências que usam a expressão “As crianças não são miniaturas dos adultos”, querendo com isto elucidar que as doses a adotar, bem como a posologia, não devem ser determinadas com base numa simples proporção de peso corporal das crianças relativamente aos adultos (Kearns *et al.*, 2003; Kimland & Odland, 2012).

“A população pediátrica é bastante dinâmica devido ao seu rápido crescimento e desenvolvimento” (EMA, 2006). Desde o desenvolvimento uterino, nascimento até à fase adulta, há um conjunto de alterações anatómicas, fisiológicas, bioquímicas e cognitivas, que fazem parte do processo de maturação e determinam o uso do medicamento (Saaveda *et al.*, 2008).

O estudo da farmacocinética é elementar para compreender as implicações das mudanças fisiológicas que ocorrem nas crianças e, de que forma as mesmas influenciam a terapêutica. Perante isto, é expectável que o desenvolvimento de medicamentos pediátricos diretamente relacionados com a idade seja particularmente importante (Purohit, 2012; Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

3.1. Terapêutica pediátrica *off-label*

O mercado dos medicamentos pediátricos é reduzido e pouco ambicionado pela indústria farmacêutica. Esta realidade deve-se ao facto da população pediátrica representar apenas 20% da população e às dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos em crianças e aos custos que acarretam. Neste sentido, os pediatras vêm-se obrigados a prescrever medicamentos não apropriados para crianças.

Dados estatísticos revelam que nos EUA, cerca de 50-75% dos medicamentos prescritos em pediatria não foram avaliados adequadamente na faixa etária em que são utilizados. Esta situação é idêntica na UE, um estudo realizado na Holanda, demonstrou que 92%

das crianças hospitalizadas receberam como terapêutica um ou mais medicamentos não aprovados em pediatria (Jong *et al.*, 2000).

Conroy *et al.*, (2000) avaliaram o uso de medicamentos *off-label* e medicamentos não aprovados em cinco hospitais de diferentes países (Reino Unido, Suécia, Alemanha, Itália e Holanda). Os resultados obtidos revelaram que quase metade dos medicamentos eram prescritos nessas condições e que mais de metade dos pacientes (67%) recebeu, pelo menos, um durante o seu internamento. “Estes dados demonstram que a prescrição *off-label* é internacional, ampla e uma prática crescente” (Wertheimer, 2011).

A denominação de “medicamento não apropriado” em crianças abrange um leque de conceitos e definições. O termo “não apropriado” encerra os conceitos de “medicamento não aprovado” – não autorizado (sem AIM) ou contraindicado em crianças (Duarte & Fonseca, 2008).

O termo “não padronizado” – *off-label* - refere-se a todo aquele medicamento que é prescrito para uma indicação, doença ou doente fora das indicações aprovadas ou efetuada em populações não estudadas, por exemplo pediátricas, ou, ainda, utilizando vias de administração e dosagem não aprovadas. Exemplos de uso *off-label* são: a administração de paracetamol a um bebé prematuro (idade/peso), diclofenac utilizado para dor abdominal (indicação), a adrenalina administrada por inalação, em vez de via intravenosa (via de administração), administração de morfina (ausência de informação pediátrica) ou codeína (falta de dados pediátricos) como analgésico (Kimland & Odling, 2012; Vaz Carneiro & Costa, 2013).

A escassez de medicamentos autorizados para uso pediátrico e formulações adequadas a este grupo, disponíveis no mercado, estimula a preparação de formulações apropriadas, quer a partir formas farmacêuticas existentes no mercado, quer a partir de substâncias ativas puras – preparações extemporâneas. Estas últimas, não tendo AIM, não apresentam estudos das suas características farmacocinéticas, segurança e eficácia (Conceição, 2009).

Para combater esta lacuna, em 2001 foi publicado o Formulário Galénico Português (FGP), um instrumento de apoio à preparação de medicamentos em farmácias comunitárias e hospitalares. Este instrumento ajustado às necessidades da terapêutica contemporânea, promoveu tanto a qualidade dos produtos preparados como a sua padronização e uniformização à escala nacional. Especificamente na área da Pediatria, o

seu contributo foi relevante, facultando um conjunto de informações detalhadas relativas à preparação de medicamentos líquidos.

Apesar das inúmeras iniciativas europeias e americanas para se desenvolverem medicamentos pediátricos, ainda não estão abrangidas todas as necessidades terapêuticas pediátricas, pelo que muitas continuarão a ser solucionadas através do recurso à prescrição e preparação de formulações extemporâneas (Pinto & Barbosa, 2008).

A prescrição de medicamentos *off-label* e não autorizados pode acarretar problemas, nomeadamente o risco aumentado de reações adversas, quando comparados com os medicamentos autorizados para uso pediátrico. Um estudo realizado por Turner *et al.*, que envolveu mais de 1000 pacientes pediátricos, demonstrou que a incidência de reações adversas em prescrições *off-label* é superior (6%) quando comparado com as restantes prescrições (3,9%) (Horen, Montastruc, & Lapeyre-Mestre, 2002; McIntyre, Conroy, Avery, Corns, & Choonara, 2000).

Constituem exemplos de situações que potenciam reações adversas, os seguintes: uso de um veículo inapropriado para a dissolução do fármaco; dose pediátrica não estabelecida e calculada em função do peso da criança e da dose a administrar ao adulto e o uso de preparações tópicas em crianças que pode resultar na sua absorção sistémica (Bavdekar & Gogtay, 2005).

Os medicamentos que, mais frequentemente, causam reações adversas são os antibióticos e as vacinas. Os autores sugerem que tal poderá estar relacionado com o facto de serem os fármacos mais amplamente prescritos em crianças, cerca de 29% (Horen *et al.*, 2002; McIntyre *et al.*, 2000). Perante isto, existe uma necessidade crescente de monitorizar o tratamento farmacológico em crianças. Assim, a notificação espontânea seria um método relevante para identificar efeitos adversos. Contudo, é sabido que esta não constitui uma prática corrente (Kimland & Odland, 2012; Vaz Carneiro & Costa, 2013).

Apesar dos possíveis riscos que advêm da utilização de medicamentos não apropriados para crianças, prevê-se que esta conduta continue a existir, até que o mercado farmacêutico disponibilize medicamentos com características adequadas às faixas etárias pediátricas, permitindo desta forma uma administração mais segura e eficaz (Conroy *et al.*, 2000; Wertheimer, 2011).

3.2. Necessidades específicas das subpopulações pediátricas

A pediatria não é de todo um grupo homogêneo, mas sim, um grupo populacional que se encontra dividido em subgrupos, dependendo da idade, onde cada um evidencia necessidades específicas.

De acordo, com a norma orientadora “ICH E11 – CPMP/ICH/2711/99 – *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*”, a população pediátrica classifica-se em 5 subgrupos (Tabela 1) (EMA, 2001).

Tabela 1 - Terminologia e faixas etárias das subpopulações pediátricas (adaptado de EMA, 2001)

Subpopulação pediátrica	Idade
Recém-nascido pré-termo / Prematuro	Idade Gestacional < 38 semanas
Recém-nascido a termo	0 – 27 dias
Bebé / Lactente	28 dias – 23 meses
Criança	2 – 11 anos
Adolescente	12 – 16 a 18 anos, dependendo da região

3.2.1. Necessidades específicas dos prematuros, recém-nascidos e bebês

A prematuridade determina maiores riscos possivelmente devido à imaturidade dos sistemas de órgãos, com consequentes alterações farmacocinéticas, na altura do nascimento. As características que devem ser consideradas nesta população são: a idade gestacional e a idade após nascimento (idade corrigida); a imaturidade renal e excreção metabólica; a ligação do fármaco às proteínas; a passagem do fármaco através do sistema nervoso central, ou seja, passagem através da barreira hematoencefálica; os estados de doença característicos (*e.g.* síndrome de angústia respiratória do recém-nascido); a rápida e variável maturação dos processos fisiológicos e farmacológicos que conduzem a regimes de dosagem inapropriados; e a absorção transdérmica de medicamentos.

Embora os recém-nascidos apresentem funções fisiológicas e anatómicas mais desenvolvidas que os prematuros, muitos dos aspetos fisiológicos e farmacológicos acima discutidos também se aplicam. O volume de distribuição (Vd) pode apresentar um valor diferente do das crianças, uma vez que os recém-nascidos têm uma percentagem total de água corporal e de gordura diferente e uma elevada área de superfície corporal relativamente ao peso. O desenvolvimento da barreira hematoencefálica não está completo, podendo algumas substâncias endógenas (*e.g.* a bilirrubina) conseguir

atravessá-la e produzir efeitos tóxicos. Os mecanismos de eliminação hepática e renal encontram-se imaturos, tornando necessário o ajuste de doses. Consequência de uma eliminação limitada é o aumento da suscetibilidade a efeitos tóxicos de determinados fármacos (*e.g.* o síndrome do bebé cinzento, produzido pelo cloranfenicol). Por outro lado, os recém-nascidos são menos suscetíveis a certos tipos de efeitos adversos do que o resto da população mais velha (*e.g.* nefrotoxicidade associada à toma de aminoglicosídeos).

No caso dos bebés, estes sofrem uma rápida maturação do sistema nervoso, imunitário e muscular (EMA, 2001).

3.2.2. Necessidades específicas das crianças

As crianças são caracterizadas por um crescimento mais lento, mas com alterações fisiológicas marcadas. Apesar de ser um grupo muito heterogéneo, o crescimento físico-motor é transversal a todas elas.

Esta fase caracteriza-se por um desenvolvimento psicomotor que pode ser afetado por substâncias que atuam a nível do sistema nervoso central. Para perceber qual a influência de um determinado medicamento sobre a criança, devem ser tomados em conta os seguintes fatores: o crescimento do esqueleto, o aumento de peso, a frequência e o desempenho escolar. Caracteriza-se, também, pela maturação da função renal e hepática, da qual depende a alteração da *clearance* dos fármacos. Com a maturação do sistema de metabolização e excreção, o número de doses extrapoladas aumenta.

Em alguns casos poderá ser necessário avaliar o efeito de um medicamento antes e após a puberdade. O início da puberdade é muito variável e pode influenciar a atividade das enzimas que metabolizam os fármacos, bem como diminuir drasticamente a dose necessária calculada com base no peso, como por exemplo, no caso da teofilina (EMA, 2001).

3.2.3. Necessidades específicas dos adolescentes

O período da adolescência é caracterizado pela maturação do sistema reprodutor, sendo necessário identificar quais os medicamentos que podem interferir com as hormonas sexuais, impedindo o seu desenvolvimento; pela maturação e pelo crescimento corporal, estando a velocidade com que estas mudanças ocorrem relacionada com fatores

hereditários, ambientais e nutricionais e pelo desenvolvimento intelectual e maturação emocional. Nesta fase, os adolescentes começam a assumir a responsabilidade pela sua própria saúde e medicação, e é frequente a rejeição da mesma, especialmente quando estes influenciam a sua aparência (*e.g.* corticosteroides).

Os parâmetros farmacocinéticos nos adolescentes são idênticos aos dos adultos; contudo existem diferenças interindividuais na maturação durante o início da puberdade, que requerem monitorização da dose (Castilho & Barras Filho, 2000; EMA, 2001).

3.2.4. Capacidade de deglutição da população pediátrica

A deglutição consiste na passagem de líquidos e alimentos transformados mecânica e quimicamente na boca, sob a forma de bolo alimentar, da boca para a faringe e, desta, para o esófago, libertando-o no estômago, como se pode observar na Figura 3. Este processo é composto por três fases: a oral, a faríngea e a esofágica (Aulton & Taylor, 2013a).

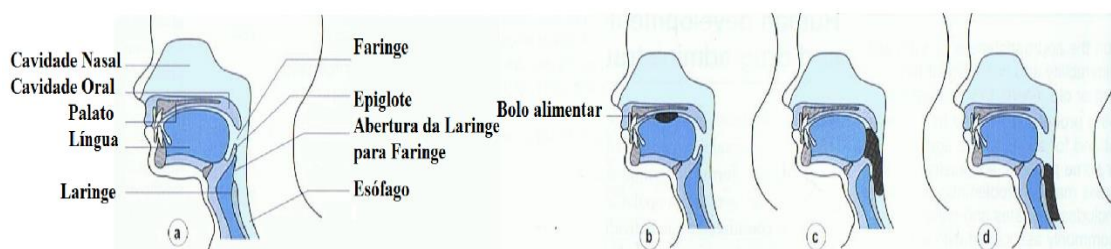


Figura 3 - Anatomia da boca e processo de deglutição. (adaptado de Aulton e Taylor, 2013)

Legenda: (a) anatomia da boca; (b) fase oral; (c) fase faríngea; (d) fase esofágica

Na fase oral (Figura 3b), os alimentos sofrem ação mecânica, pelos dentes e língua, e enzimática, pelas enzimas presentes na saliva, dando origem ao bolo alimentar. A passagem do bolo alimentar para a faringe (Figura 3c) é facilitada pela elevação da língua e sob controlo nervoso voluntário dos músculos da zona superior do tubo digestivo. A partir deste momento, o processo de deglutição é irreversível, e graças ao movimento da epiglote (Figura 3d), a passagem para os pulmões é fechada automaticamente, dirigindo o bolo alimentar para o esófago. O bolo alimentar é propulsionado, ao longo do esófago por movimentos peristálticos. Problemas de deglutição são comuns em crianças mais jovens. Até aos quatro ou cinco meses de idade, as crianças tendem a rejeitar a ingestão de alimentos sólidos ou semissólidos, o que lhes permite apenas, a ingestão de líquidos.

(Aulton & Taylor, 2013a). Tal como a idade em que a criança é capaz de deglutir influencia a ingestão de sólidos, o mesmo acontecerá com a escolha das formas farmacêuticas a administrar. Esta questão será abordada mais à frente.

3.3. Parâmetros farmacocinéticos em pediatria

Os parâmetros farmacocinéticos são demonstrações matemáticas dos processos fisiológicos e anatómicos que determinam a forma como os fármacos entram no organismo (absorção), os locais que podem atingir aquando da sua absorção (distribuição) e como é que são eliminados (metabolismo e excreção). O conhecimento da anatomia e fisiologia melhora a compreensão dos processos farmacocinéticos, proporcionando o uso racional de medicamentos em crianças (Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

3.3.1. Absorção

A absorção é o processo pelo qual o fármaco passa do local de administração para a circulação sistémica. A quantidade de fármaco que se torna disponível no local de ação define a biodisponibilidade, estando este parâmetro relacionado com a velocidade de difusão (que depende da via de administração e propriedades físico-químicas do fármaco) e com a quantidade de fármaco absorvido (Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

A absorção de um fármaco e a sua biodisponibilidade depende, em grande parte, da via de administração. Em pediatria a via de administração oral é a mais utilizada, pelo que se deve ter em conta os seguintes fatores relacionados com a idade: pH gástrico, tempo de esvaziamento gástrico e peristaltismo intestinal, função biliar, flora bacteriana e dieta (Saaveda *et al.*, 2008).

As alterações de pH gástrico têm impacto direto sobre a estabilidade e o grau de ionização do fármaco, influenciando, assim, a quantidade de fármaco que se encontra disponível para absorção (Funk, Brown, & Abdel-Rahman, 2012). Nos recém-nascidos e bebés, o pH gástrico encontra-se elevado, provavelmente devido à ingestão de líquido amniótico e às alterações fisiológicas, que influenciam a capacidade de produção de gastrina, pepsina e ácido clorídrico (Saaveda *et al.*, 2008). Fármacos suscetíveis à degradação a pH ácido como, por exemplo a ampicilina, a eritromicina e a amoxicilina, apresentam concentrações séricas cinco a seis vezes superiores em recém-nascidos do que em crianças, porque existe uma proteção da degradação durante o seu tempo de permanência no estômago (Wagner & Abdel-Rahman, 2013). Aos três anos de idade, a quantidade de

ácido gástrico produzido por quilograma de peso corporal é semelhante ao produzido por um adulto, alcançando, assim, os mesmos valores de pH 2-3 (Fernandez *et al.*, 2011).

O tempo de esvaziamento gástrico e o peristaltismo intestinal são os fatores que mais influenciam a velocidade com que o fármaco atravessa a mucosa intestinal. Devido ao tempo de esvaziamento gástrico prolongado (6-8 horas), nos recém-nascidos e lactentes, a absorção do fármaco é mais lenta. Como consequência, pode levar ao aumento de efeitos adversos e toxicidade e à diminuição da velocidade com que o fármaco é absorvido, a nível intestinal. A taxa de esvaziamento gástrico aproxima-se à do adulto por volta dos seis a oito meses de idade, o que pode não se verificar em crianças com condições fisiopatológicas subjacentes (*e.g.* prematuridade, doença cardíaca congénita e doença do refluxo esofágico) (Funk *et al.*, 2012; Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

Por seu turno, a maturação da função biliar pode influenciar a absorção de fármacos, cuja absorção é facilitada pela ação dos ácidos biliares. Crianças com menos de seis meses apresentam concentrações de ácidos biliares no lúmen intestinal mais baixas quando comparados com os adultos, levando a uma alteração da absorção de fármacos lipossolúveis (*e.g.* vitaminas D e E). Encontram-se, também, diminuídas a α -amilase e outras enzimas pancreáticas, provocando uma absorção irregular e incompleta de fármacos (*e.g.* cloranfenicol) e de pro-fármacos (*e.g.* sinvastatina), que necessitam destas enzimas para a conversão na sua forma ativa.

Durante a vida fetal o trato gastrointestinal é estéril. Após o nascimento, ao fim de 4-8 horas, é possível detetar a colonização do mesmo por algumas bactérias. O tipo de bactérias que colonizam o intestino depende do leite que é ingerido. Nos recém-nascidos alimentados com leite materno predominam os lactobacilos (*Lactobacillus bifidus*) e nos que se alimentam pelo biberão (leite em pó), as bactérias anaeróbias e o *Lactobacillus acidophilus*. A flora bacteriana pode metabolizar alguns fármacos e influenciar a sua biodisponibilidade, sendo exemplo disso as bactérias presentes no intestino capazes de biotransformar a digoxina (Fernandez *et al.*, 2011; Saaveda *et al.*, 2008; Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

A dieta também pode influenciar a absorção de alguns fármacos administrados por via oral. Exemplo disso é a elevada ingestão de sumo de maçã pelos bebés e pelas crianças. Estudos revelam que este sumo diminui a biodisponibilidade de fármacos que servem de substrato para o *Organic Anion Transporting Polypeptide* (OATP), por exemplo, β -

bloqueadores. Outro exemplo de interação dos alimentos com os fármacos é o leite, do qual os recém-nascidos se alimentam a cada 2 a 4 horas, o que faz com que esteja aumentada a presença de péptidos derivados do leite no lúmen intestinal. A proteína PEPT1, cuja função fisiológica é absorver péptidos derivados do leite, facilita a absorção de determinados fármacos como, por exemplo, os inibidores da enzima conversão angiotensina (iECA) e os amino- β -lactâmicos. Estes fármacos quando co-administrados com o leite, irão competir pelo mesmo local de absorção (PEPT1) e, como consequência, pode originar-se uma situação subterapêutica (Funk *et al.*, 2012; Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

3.2.2. Distribuição

O fármaco uma vez absorvido pelo sangue distribui-se pelo plasma e pelos diferentes tecidos. A distribuição depende de um conjunto de fatores, nomeadamente: a permeabilidade da membrana, que se encontra aumentada nos recém-nascidos e lactentes, observando-se uma passagem aumentada para alguns compartimentos; a imaturidade da barreira hematoencefálica no nascimento, tornando-se permeável a fármacos lipossolúveis; a composição corporal de água e gordura; e a ligação às proteínas plasmáticas (Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

- Composição corporal

O Vd é um parâmetro farmacocinético que relaciona a quantidade de fármaco administrado (dose) com a concentração plasmática. Este parâmetro é influenciado pela composição corporal (distribuição de água e gordura nos diferentes compartimentos corporais) (Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

Na Figura 4 estão representadas as alterações da composição corporal dependentes da idade, das quais depende o volume aparente de distribuição do fármaco. A percentagem de água total (expressa em percentagem do peso corporal) é superior em prematuros e recém-nascidos (75-80%), mas diminui, por volta de um ano de idade, até alcançar os valores de um adulto (60%). A água extracelular, que representa a maioria da água total, segue o mesmo padrão, nos recém-nascidos e prematuros (45-50%), diminuindo para valores de referência num adulto por volta dos doze meses de idade (20-30%). A elevada percentagem de água total faz com que o Vd para fármacos hidrófilos (*e.g.* gentamicina) aumente e que haja a necessidade de aumentar a dose a administrar para atingir as

concentrações plasmáticas necessárias (Funk *et al.*, 2012; Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

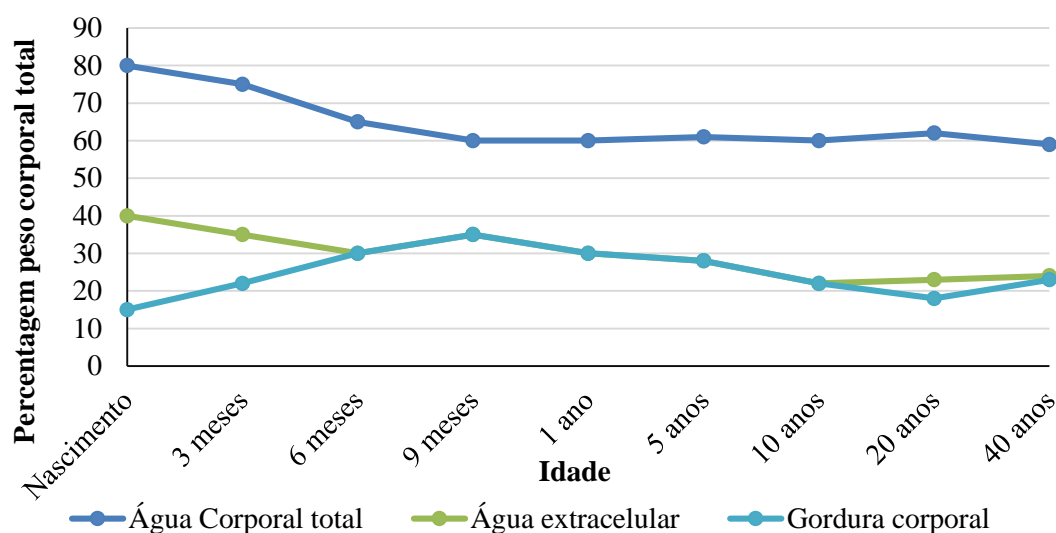


Figura 4 - Alterações da composição corporal dependente da idade (adaptado de Kearns *et al.*, 2003)

Em contraste, os recém-nascidos e os lactentes apresentam baixas reservas de gordura corporal (12-15%), quando comparados com um adulto, o que se traduz num Vd diminuído para fármacos lipossolúveis, por exemplo, o diazepam (Saaveda *et al.*, 2008).

Estimar o valor aproximado de Vd irá permitir saber quais serão os compartimentos que o fármaco consegue alcançar e estimar a eficácia e segurança para a dose administrada (Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

- Ligação às proteínas plasmáticas

Uma parte do fármaco que está disponível na circulação sanguínea une-se às proteínas e outra parte circula na sua forma livre, sendo esta última a responsável pela ação farmacológica (Fernandez *et al.*, 2011; Funk *et al.*, 2012).

Para fármacos que se unem fortemente às proteínas plasmáticas, uma diminuição da sua capacidade de ligação, pode levar a um aumento de concentração plasmática do fármaco livre e, por conseguinte, do seu Vd. Isto verifica-se nos recém-nascidos e, por essa razão, são necessárias maiores doses iniciais para alcançar concentrações plasmáticas eficazes, tendo sempre o cuidado para não atingir valores tóxicos.

Nos recém-nascidos a concentração de proteínas plasmáticas é menor quando comparado com os adultos, exemplo disso é a concentração da α -1-glucoproteína que se apresenta duas a três vezes menor que nos adultos. As proteínas plasmáticas de um recém-nascido alcançam o valor de um adulto entre os dez e os doze meses de idade.

Ao administrar-se dois ou mais fármacos que compitam pelo mesmo local de ligação de uma certa enzima, pode verificar-se um aumento da fração livre daquele fármaco que possui uma constante de afinidade menor e, conseqüentemente, chegar a níveis tóxicos. O mesmo pode acontecer entre fármacos e substâncias exógenas (*e.g.* nutrientes derivados da dieta) ou endógenas (Saaveda *et al.*, 2008).

3.3.3. Metabolismo

A maioria dos fármacos sofre metabolização hepática, o que torna relevante o conhecimento do grau de maturação da função hepática e a extensão do metabolismo hepático de um fármaco (Saaveda *et al.*, 2008). A metabolização de fármacos no fígado compreende a fase I, reações de oxidação-redução responsáveis pelo aumento da polaridade do fármaco, e a fase II, reações de conjugação que favorecem a solubilidade do fármaco em água para a excreção.

Na altura do nascimento, a capacidade de metabolização hepática está diminuída, sendo apenas 50-60% da capacidade do adulto, alcançando os valores de um adulto cerca dos seis meses de idade. Este facto explica a diferença de metabolização de fármacos, entre crianças e adultos, sendo de esperar níveis plasmáticos de fármacos maiores ou menores que aqueles alcançados nos adultos (Fernandez *et al.*, 2011).

A principal via de transformação no metabolismo de fase I é a oxidação, a qual depende do complexo enzimático designado CYP. A CYP3A4, responsável pela metabolização de inúmeros fármacos, é, qualitativa e quantitativamente, a mais importante nos seres humanos. Apesar de apresentar níveis muito baixos nos hepatócitos, aquando do nascimento, a sua atividade aumenta em 30% a 50% na primeira semana de vida, atingindo os valores correspondentes aos de um adulto a cerca de um ano de idade. As diversas famílias deste complexo enzimático (CYP) amadurecem em diferentes tempos o que pode levar a uma variação interindividual significativa (Wagner & Abdel-Rahman, 2013).

Nas reações de fase II processa-se a conjugação do fármaco com pequenas moléculas, como o ácido glucurónico, a glutatona e o acetilcoenzima A (Funk *et al.*, 2012). Estas reações são catalisadas por diferentes enzimas cuja atividade parece estar relacionada com o desenvolvimento. A conjugação com o ácido glucurónico (glucuronoconjugação) está comprometida nos recém-nascidos, alcançando os valores aproximados dos de um adulto por volta dos 24 a 30 meses de idade, pelo que fármacos que necessitam deste processo tendem a acumular-se. Por exemplo, a administração de doses normais de cloranfenicol pode conduzir à síndrome do bebé cinzento (Saaveda *et al.*, 2008).

3.3.4. Excreção

Os fármacos são eliminados do organismo, principalmente através do rim, na sua forma inalterada ou, maioritariamente, como metabolitos ativos ou inativos (Saaveda *et al.*, 2008).

Os processos de que depende a função renal (filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular) não estão completamente desenvolvidos, aquando do nascimento, podendo levar até um ano de idade para se desenvolverem completamente. A eliminação renal encontra-se diminuída, alcançando, apenas, os valores normais de um adulto, na fase tardia da puberdade (Figura 5). Quer isto dizer que, quanto mais jovem e imaturo for o organismo, maior será o tempo de semivida dos fármacos, podendo conduzir à sua acumulação, que é traduzida em toxicidade. Por exemplo, os fármacos que, não sendo extensivamente metabolizados, são maioritariamente excretados por via renal (*eg.* aminoglicosídeos), têm uma eliminação mais lenta em recém-nascidos e crianças do que em adultos, pelo que a sua dose deve ser calculada com base na sua função renal (Fernandez *et al.*, 2011).

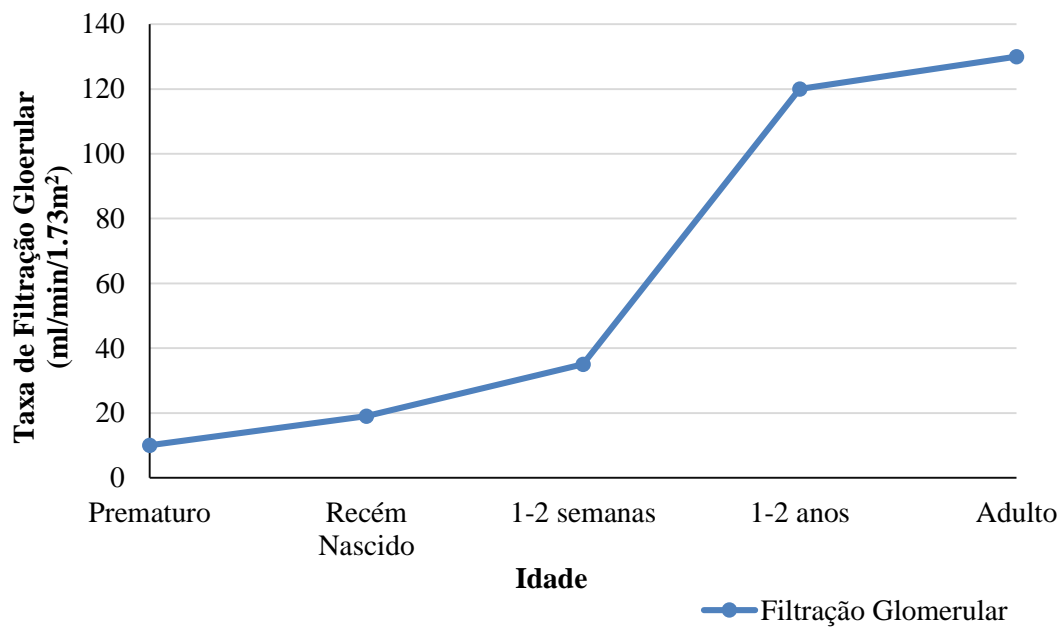


Figura 5 - A influência da idade sobre a função renal (adaptado de Kearns *et al.*, 2003)

Capítulo 4 - Desenvolvimento de medicamentos pediátricos: Novas formas farmacêuticas

Uma terapêutica segura e eficaz requer medicamentos adaptados às necessidades das crianças. Neste sentido, as iniciativas regulamentares impulsionaram a I&D de novas formas farmacêuticas e formulações adequadas às necessidades específicas da população pediátrica.

Sendo a via de administração oral a preferida pela população pediátrica, muitas formas farmacêuticas concebidas para os adultos, se convenientemente adaptadas, podem beneficiar a terapêutica pediátrica. Perante esta realidade, os avanços da tecnologia farmacêutica, têm proporcionado o desenvolvimento de diferentes formas farmacêuticas sólidas para administração oral em pediatria.

4.1. Desafios inerentes ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos

O desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e formulações é uma tarefa complexa, pois existe uma multiplicidade de desafios a ultrapassar para que estejam disponíveis formas farmacêuticas adequadas a toda população, nomeadamente: a diversidade da população pediátrica, a frequência de administração da dose, a aceitabilidade e o uso de excipientes. Uma formulação ideal para crianças é aquela que, teoricamente, permita uma menor frequência de dose, cuja forma farmacêutica se adapte a diferentes necessidades ou que possua uma ampla gama de dosagem, que tenha um impacto reduzido sobre o estilo de vida e um número mínimo de excipientes não tóxicos, e que seja de administração fácil e precisa. Deve ser, ainda, de fácil produção, atrativa, estável, de baixo custo de produção e comercialmente viável (Nunn & Williams, 2005).

4.1.1. A diversidade da população pediátrica

A diversidade da população pediátrica exige para a mesma substância ativa diferentes dosagens e formas farmacêuticas, bem como volume ou tamanho, adaptadas à subpopulação pediátrica onde irá ser utilizado. O ideal é que sejam apresentadas como formulações prontas a usar, de forma a minimizar o recurso à manipulação. Contudo, existem situações que, pelas propriedades da formulação ou pela insuficiente gama de dosagens, não podem ser evitadas. Essas manipulações podem tornar-se perigosas para o paciente, uma vez que a estabilidade, a biodisponibilidade e a precisão da dosagem podem ser afetadas. Perante isto, e de forma a garantir uma dosagem exata, aquando do

desenvolvimento das mesmas, devem ser projetadas de forma a possibilitarem a divisão em doses menores, de tamanho uniforme apropriado e, no caso dos líquidos, o desenvolvimento de dispositivos que permitam uma medição exata e precisa (Organização Mundial de Saúde, 2012).

4.1.2. A frequência da dose

A frequência de dose a administrar é outro fator a ter em conta. Esta é condicionada pelas características da substância ativa, pelo seu perfil farmacocinético, pela patologia e pela disponibilidade dos adultos que cuidam da criança. O ideal é que a administração do medicamento se faça duas vezes por dia. Doses frequentes, mais de duas vezes ao dia, podem ter um impacto negativo na adesão à terapêutica e, no caso de crianças mais velhas, a sua administração terá de ser feita na escola (EMA, 2013).

4.1.3. Aceitabilidade e palatabilidade

A aceitabilidade traduz-se na aceitação global da forma farmacêutica, independentemente do seu modo de administração. A aceitabilidade de uma forma farmacêutica depende de um conjunto de fatores, que devem ser tidos em conta aquando do desenvolvimento de medicamentos, nomeadamente:

- Adequação da forma farmacêutica para a faixa etária;
- A palatabilidade no caso de um medicamento oral;
- O volume ou tamanho da dose a ser administrada;
- O uso de dispositivos para administração da dose;
- A clareza nas informações de rotulagem;
- O sistema de fecho da embalagem primária e secundária (OMS, 2012).

A palatabilidade é o principal fator para a aceitação de um medicamento pediátrico de administração oral. É definida como aceitação geral do gosto, cheiro e textura, isto é, a sensação que causa na boca, tornando-se crucial para a adesão terapêutica. Pelo que se torna útil obter informação sobre a palatabilidade da substância ativa numa fase inicial do desenvolvimento do medicamento.

Se a substância ativa estudada apresentar características desagradáveis pode recorrer-se a um conjunto de medidas para melhorar a palatabilidade do medicamento como, por exemplo: o uso de excipientes, incluindo edulcorantes, adoçantes e aromatizantes; alterar

o tamanho das partículas da substância ativa ou excipientes; revestir a substância ativa e/ou a forma farmacêutica final. Porém, a forma farmacêutica pediátrica não deve ser muito atraente para a criança (semelhante a doces), a fim de evitar o aumento do risco de envenenamento acidental.

No caso de um medicamento pouco palatável, que tenha sido demonstrado que a palatabilidade pediátrica ainda não pôde ser melhorada e que as formas farmacêuticas alternativas não podem ser desenvolvidas, ou daqueles que já palatáveis, mas com dificuldade de deglutição, pode ser desejável misturar o medicamento com alimentos ou bebidas, se provada a compatibilidade entre ambos, para melhorar a facilidade de administração e a aceitação (EMA, 2013; OMS, 2012).

4.1.4. Excipientes – o uso de novos excipientes

Um fator, de igual relevância, é a escolha dos excipientes adequados a um medicamento pediátrico. No desenvolvimento de medicamentos pediátricos, o número de excipientes e a sua quantidade numa formulação deve ser o mínimo possível, tendo em atenção a garantia da qualidade do produto, no que diz respeito à sua função, estabilidade, palatabilidade, controlo microbiano, uniformidade de dose, entre outros fatores. Aquando da sua escolha, devem ser tomados em conta os seguintes aspetos:

- A função do excipiente na formulação e potenciais alternativas;
- A aceitação pelo doente, incluindo palatabilidade;
- A via de administração;
- O perfil de segurança do excipiente para as crianças na faixa etária alvo;
- A duração prevista do tratamento e a doença a ser tratada (EMA, 2013).

O uso de excipientes constitui um desafio adicional para medicamentos pediátricos, pois poderá resultar numa exposição diferente nas crianças à dos adultos, por exemplo: irritação gástrica, diarreia, alergia e hipersensibilidade. No caso de um excipiente com risco identificado e que não possa ser evitado o seu uso na formulação de uma forma farmacêutica, deve ser considerada outra forma farmacêutica, ou outra via de administração, ponderando os seus benefícios e riscos.

O uso de novos excipientes pode, também, constituir uma alternativa e estes são fundamentais para a inovação tecnológica. Contudo, o seu uso deve ser devidamente justificado através de estudos pré-clínicos de segurança, qualidade e adequação em

criança. Um exemplo de novos excipientes usados na indústria farmacêutica são os polímeros biodegradáveis, que são muito utilizados nas novas formas farmacêuticas para mascarar o sabor, alterar as características de solubilização, controlar a liberação da substância ativa e evitar a degradação do princípio ativo no trato gastrointestinal (usando polímeros com degradação dependente do pH). Estes polímeros podem ser de origem natural (*e.g.* quitosano, ácido hialurônico, ácido algínico) ou sintética (*e.g.* poliésteres, polianidridos) (EMA, 2013; Zajicek, 2013).

4.2. Administração oral

A administração de medicamentos *per os* é a via preferencial em pediatria, pelo que 90% das formas farmacêuticas pediátricas são administradas por essa via (Maldonado & Schaufelberger, 2011). A Tabela 2 resume a preferência de diferentes formas farmacêuticas passíveis de administração por via oral em pediatria, com características particulares, em função da idade da criança.

Tabela 2 - Preferência por diferentes formas farmacêuticas consoante a idade (adaptado de EMA, 2006)

Forma Farmacêutica (FF)	Prematuros	Recém-Nascidos	Bebés e lactentes	Crianças (2-5 anos)	Crianças (6-11 anos)	Adolescentes
Soluções/ Xaropes	++	++++	+++++	+++++	++++	++++
Emulsões/Suspensões	++	+++	++++	+++++	++++	++++
FF Efervescentes	++	++++	+++++	+++++	++++	++++
Pós/Multipartículas	+	++	++	++++	++++	+++++
Comprimidos	+	+	+	+++	++++	+++++
Cápsulas	+	+	+	++	++++	+++++
FF Orodispersíveis	+	++	+++	++++	+++++	+++++
Comprimidos mastigáveis	+	+	+	+++	+++++	+++++

Legenda: Não aplicável (+); Aplicável mas com problemas (++); Aplicação provável, mas não preferida (+++); Boa aplicabilidade (++++); Elevada aplicabilidade e preferência (+++++)

A escolha da forma farmacêutica depende da idade e da capacidade de deglutir. Para recém-nascidos são preferíveis gotas; para crianças até um ano de idade, soluções; para crianças com idades entre os dois e os cinco anos, soluções, suspensões ou formas farmacêuticas efervescentes. Comprimidos orodispersíveis e comprimidos mastigáveis são a preferência das crianças entre os seis e os onze anos; Sistemas multiparticulares,

comprimidos, cápsulas, pós, comprimidos orodispersíveis e comprimidos mastigáveis, ou seja, formas farmacêuticas sólidas são a preferência dos adolescentes (EMA, 2006). Podemos, deste modo, concluir que, com o passar da idade, a criança tende a preferir formas farmacêuticas sólidas, traduzindo-se num aumento do número de prescrições das mesmas (Figura 6).

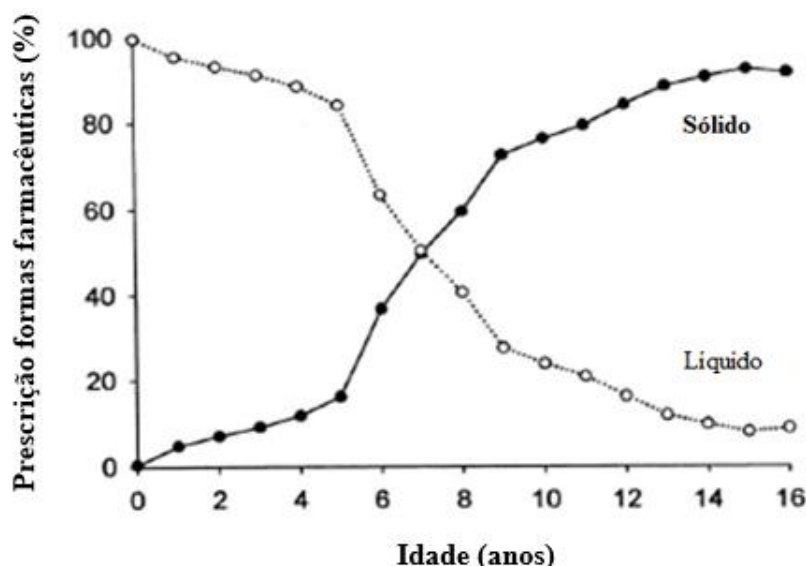


Figura 6 – Prescrição de formas farmacêuticas líquidas e sólidas em função da idade (adaptado de Breitkreutz, 2010)

4.3. Formas farmacêuticas líquidas

As formas farmacêuticas orais líquidas são as mais apropriadas para crianças mais jovens que são incapazes de deglutir cápsulas ou comprimidos, administram-se por via oral e doseiam-se por volume. A sua principal vantagem é a possibilidade de administrar volumes de doses ajustados ao peso e à área de superfície corporal, sendo o volume da dose crucial para a aceitabilidade de uma formulação líquida. Normalmente, volumes pequenos são mais bem tolerados para formulações com baixa palatabilidade, a menos que uma preparação mais diluída permita mascarar melhor o sabor desagradável. No entanto, volumes grandes representam um risco de ingestão incompleta e, portanto, dosagem subterapêutica (Maldonado & Schaufelberger, 2011; OMS, 2012).

As gotas orais são uma forma útil de administrar medicamentos em doses baixas ou pequenos volumes, que poderão ser diluídos num líquido, geralmente água, sumo ou leite,

desde que este garanta a sua estabilidade e otimize o seu sabor. Contudo, existe um risco associado à contagem incorreta do número de gotas e à falta de precisão do volume dispensado (EMA, 2006).

As soluções orais proporcionam uma mistura homogênea e, por conseguinte, uma dosagem mais precisa de administração, quando comparadas com as suspensões. (Maldonado e Schaufelberger, 2011). No caso das suspensões é necessário agitar o produto antes de o usar, para assegurar uma suspensão homogênea aquando da medição do volume da dose e evitar erros de dosagem (EMA, 2013).

Nas formulações para uso pediátrico, a palatabilidade é um fator crucial na adesão à terapêutica, pelo que o uso de edulcorantes e aromatizantes assume especial relevância para mascarar sabores desagradáveis.

Os edulcorantes podem ser adicionados em pequenas quantidades, como por exemplo o aspartame, e em grandes quantidades, como a sacarose, a frutose, o sorbitol, o maltitol e o xilitol. A sacarose e a glucose são predominantemente utilizadas em soluções orais ou xaropes de glucose. O uso preferencial da sacarose deve-se ao seu elevado poder edulcorante e às suas propriedades funcionais, pois é altamente solúvel em água, viscosante, conservante em altas concentrações e, ainda, melhora a textura. Porém, o uso da sacarose está associado ao aparecimento de cárie dentária e o seu uso deve ser limitado no caso de diabéticos e intolerantes à frutose, que é o produto de hidrólise intestinal da sacarose. O uso da frutose, tal como a sacarose, está contraindicado em doentes diabéticos e intolerantes à mesma, e que em doses elevadas pode ter efeitos laxativos. Por outro lado, os monossacáridos - sorbitol e xilitol não sendo facilmente absorvidos no intestino, não contribuem para uma rápida elevação dos níveis de glucose na corrente sanguínea, e estão indicados em doentes diabéticos. Acrescenta-se, ainda, o facto de não contribuírem para o aparecimento de cárie dentária. O aspartame é 150-200 vezes mais edulcorante que a sacarose e, por isso, usada como seu substituto. A presença de fenilalanina na sua estrutura química faz com que o seu uso esteja restrito em crianças com fenilcetonúria. Deve-se, também, ter atenção à possibilidade de ocorrência de interação com as sulfonamidas (EMA, 2006; Maldonado & Schaufelberger, 2011).

Outra estratégia para mascarar sabores desagradáveis é o uso aromatizantes. Aquando da sua escolha deve-se considerar o tipo sensação a mascarar, ou seja, se é: ácido, alcalino, amargo ou salgado; o tipo de doença e as preferências que variam de país para país. Tal

pode ser demonstrado pela preferência de sabores nos EUA que recai sobre “pastilha-elástica” e “uva”, enquanto na Europa é pelo “cítrico” e “frutos vermelhos”(EMA, 2006; Maldonado e Schaufelberger, 2011).

As formulações líquidas exigem uma maior quantidade de excipientes comparativamente às sólidas, para obter uma solução ou suspensão adequada para doseamento volumétrico, o que pode constituir uma desvantagem (EMA, 2013). Um exemplo disto é a administração do solvente propilenoglicol, que em quantidades significativas, está associado a efeitos adversos sobre o sistema nervoso central, especialmente em recém-nascidos e crianças, nos quais a maioria das vias metabólicas se encontram limitadas, nomeadamente aquela em que intervém a álcool desidrogenase. Existindo o risco de acumulação de propilenoglicol, não devem ser administrados medicamentos contendo este componente a doentes pediátricos com menos de quatro anos (OMS, 2012).

O elevado número de excipientes pode aumentar a complexidade dos estudos de pré-formulação, fomentar a incompatibilidade entre os excipientes e entre estes e a substância ativa, influenciar a estabilidade do princípio ativo e alterar a cor e o sabor da formulação (Maldonado & Schaufelberger, 2011).

4.4. Novas formas farmacêuticas

As formas farmacêuticas sólidas proporcionam diversas vantagens, revelando-se como uma potencial alternativa às formas farmacêuticas líquidas. No entanto, devido a problemas de deglutição da população pediátrica, as formas farmacêuticas sólidas convencionais, comprimidos e cápsulas, não são utilizadas. Em 2008 a OMS propôs uma mudança do paradigma relativamente aos sólidos, ressaltando a necessidade de novas formas farmacêuticas sólidas para a população pediátrica. Estes factos evidenciaram, perante a indústria farmacêutica, a importância de I&D de novas formas farmacêuticas e sistemas de libertação de fármacos, a fim de se obter produtos diferenciados.

Foram sugeridas, como potenciais alternativas, formas farmacêuticas flexíveis, ou seja, formas farmacêuticas sólidas que podem ser administradas de mais do que uma maneira: dispersas ou por via oral como um todo. E formas farmacêuticas sólidas multiparticulares: grânulos, *pellets* e minicomprimidos, que se destinam a ser ingeridos como tal, ou originar outras formas farmacêuticas. Desde então, têm sido desenvolvidas formas farmacêuticas sólidas inovadoras para uso pediátrico (Tabela 3) (Ivanovska *et al.*, 2013).

Tabela 3 - Novas formas farmacêuticas pediátricas (adaptado de Ivanovska *et al.*, 2013)

Forma Farmacêutica	Exemplos de produtos comercializados
Multiparticulares	
Minicomprimidos	Lamisil® Oral Granules (cloridrato terbinafina) Orfiril long® 150 mg (valproato de sódio)
Grânulos / <i>pellets</i>	Artequin® Pediatric (artesanato e mefloquina) Kreon® (pancreatina) Medikinet® (cloridrato de metilfenidato) Singulair® (montelucaste)
Formulações flexíveis	
Comprimidos dispersíveis	Coartem® Dispersible (artemer e lumefantrina) Sinupret Liquitabs® (aspartame e ciclamato de sódio)
Comprimidos orodispersíveis	Oprared ODT® (prednisolona)
Minicomprimidos orodispersíveis	Ludiflash® (hidroclorotiazida)
Comprimidos liofilizados	Zofran® Zydys (ondansetron)
Película orodispersível	Setofilm®; Zuplenz® (ondansetron)
Comprimidos para chupar	Niquitin® Menta (nicotina)
Comprimidos mastigáveis	Singulair® (montelucaste)
Gomas para mastigar	Superpep® Travel Gum (dimenidrinato)

Serão, de seguida, abordadas as novas formas farmacêuticas orais sólidas, recorrendo a alguns exemplos já comercializados, salientando as características que as tornam adequadas à população pediátrica.

4.5. Multiparticulares

As formas farmacêuticas multiparticulares, designadas por *Multiple Unit Dosage Forms* (MUDSF), incorporam o fármaco dividido em unidades com ação farmacológica, das quais são exemplos: minicomprimido, grânulos, *pellets* ou micropartículas (microesferas ou microcápsulas) (Zerbini & Ferraz, 2011).

4.5.1. Minicomprimidos

Esta forma farmacêutica é obtida por compressão em unidades com um diâmetro inferior a 3 mm, destacando-se assim, pelo seu reduzido tamanho, quando comparado com o tamanho dos comprimidos convencionais (Figura 7). Além disso, constituem uma boa

alternativa para as substâncias ativas que possuem um sabor desagradável, graças à sua possibilidade de revestimento (Zerbini & Ferraz, 2011).

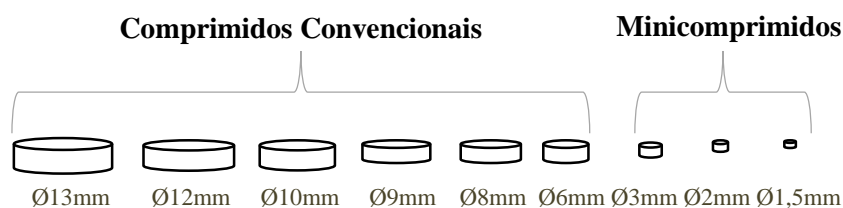


Figura 7 - Comparação do tamanho dos minicomprimidos com comprimidos convencionais
(adaptado de Zerbini & Ferraz, 2011)

Os minicomprimidos são desenvolvidos de modo a que seja administrada uma dose exata sem necessidade de manipulação prévia, e que a dose prescrita para os diferentes alvos da população pediátrica seja obtida pela ingestão de um número apropriado de unidades. Para obter a dose prescrita, pode ser requerida uma grande quantidade de comprimidos, pelo que será necessário um dispositivo de contagem apropriado. Se existir dificuldade de deglutição, estes podem ser dissolvidos ou dispersos em pequenas quantidades de líquido (OMS, 2012).

As vantagens destas formas farmacêuticas a destacar são: o seu tamanho reduzido, a facilidade de administração e precisão da dose a administrar, a ausência de refrigeração durante o armazenamento e de água para a sua reconstituição, sendo por isso, convenientes para embalar e transportar (Zajicek, 2013).

A aceitabilidade e a capacidade de engolir estes minicomprimidos têm sido alvo de alguns estudos. Thomson *et al.* (2009) avaliaram estes dois parâmetros usando minicomprimidos placebo com 3 mm de diâmetro em crianças com idades entre os dois e os seis anos. Das crianças com dois anos de idade (46%) e das crianças com cinco anos de idade (85%), demonstraram ser capazes de engolir o minicomprimido sem o mastigar. Este estudo demonstrou o potencial destas formas farmacêuticas para serem usadas no tratamento em crianças com idade pré-escolar.

Um estudo mais recente (Spomer *et al.*, 2012), avaliou as diferenças de aceitabilidade e capacidade de engolir entre duas formulações sem princípio ativo: um minicomprimido de 2 mm e um xarope de glucose, em crianças com idade entre os seis meses e os seis anos. Este revelou que crianças mais jovens, a partir dos seis meses de idade, foram capazes de engolir comprimidos com 2 mm de diâmetro sendo, em muitos casos,

preferido ao xarope de glucose (Figura 8). Devido ao reduzido número de crianças envolvidas no estudo (60 crianças) foi sugerida uma repetição, com um número mais significativo, para confirmar os resultados obtidos e a sua segurança e, ainda, explorar se o mastigar antes de engolir tem algum impacto sobre os minicomprimidos revestidos. Estes resultados podem convencer a EMA a considerar, nas novas diretrizes, os minicomprimidos de 2 mm revestidos como uma forma farmacêutica aceite por crianças com mais de seis meses de idade.

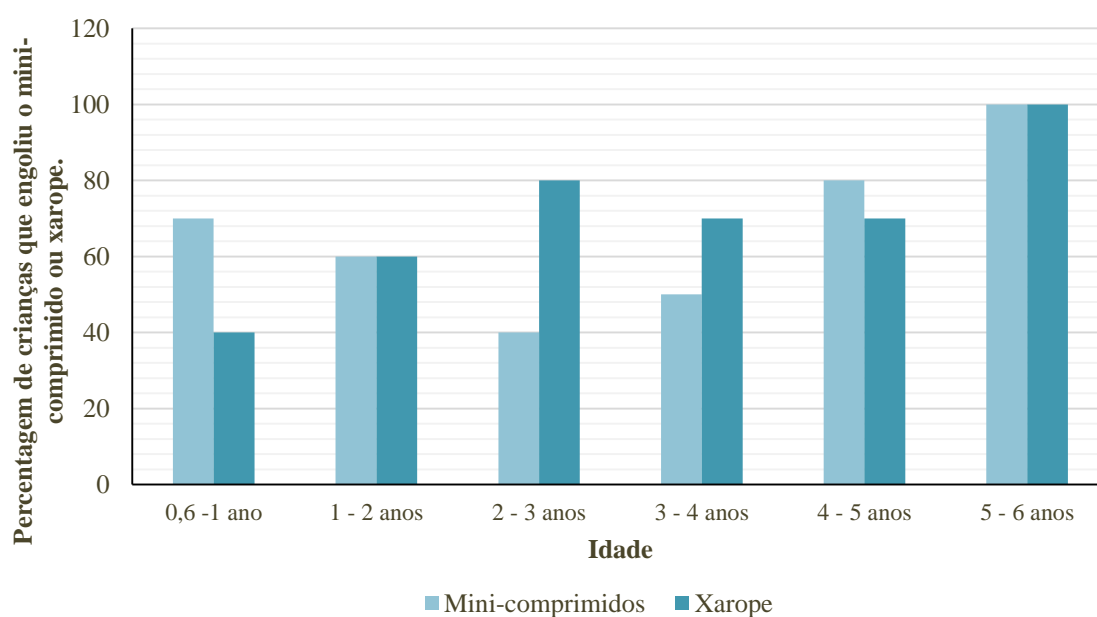


Figura 8 - Capacidade de deglutição de um minicomprimido ou xarope em crianças com idade inferior a seis anos (adaptado de Spomer et al., 2012)

Exemplos de minicomprimidos comercializados para crianças mais jovens são:

- O Lamisil® Oral Granules (cloridrato de terbinafina) está disponível em duas dosagens (125 mg e 187,5 mg) e é indicado para o tratamento de *tinea capitis* em crianças com idade igual ou superior a quatro anos. Os grânulos orais são revestidos, de cor amarelada, redondos, biconvexos e possuem um diâmetro de aproximadamente 2,1 mm, dispensados em carteiras de dose única. A dose a administrar é calculada em função do peso corporal (< 25kg – 125 mg/dia; 25-35 kg – 187,5 mg/dia; > 35 kg – 250 mg/dia) e pode ser administrada diretamente ou misturada com um alimento semissólido, por exemplo, puré de batata, sem mastigar. Está desaconselhada a sua toma com maçã ou alimentos à base de fruta (Novartis, 2013).

- O Orfiril long[®] (valproato de sódio) é utilizado no tratamento de epilepsia. Os minicomprimidos apresentam um diâmetro de 2 mm e contêm, aproximadamente, 3 mg de valproato, revestidos por celulose. Estão disponíveis no mercado quatro dosagens: 150 mg e 300 mg em cápsulas e 500 mg e 1000 mg em carteiras. A dose inicial recomendada para crianças é de 5-10 mg/kg, sendo a dose de manutenção de 30 mg/ kg para crianças e para os adolescentes de 25 mg/ kg. Esta pode ser obtida, se necessário, pela abertura da cápsula e administração com alimentos semissólidos, como por exemplo iogurte, ou refrigerantes gaseificados. Deve-se ter em atenção para não esmagar ou mastigar (Desitin, 2012).

4.5.2. Grânulos

Grânulos são preparações de consistência sólida, que resultam da agregação de partículas, suficientemente, resistentes para serem manipuladas, com um diâmetro, normalmente, inferior a 2 mm. São desenvolvidos para administração oral e podem constituir, eles próprios, uma forma farmacêutica ou, mais frequentemente, ser intermediários na preparação de cápsulas ou comprimidos. Da sua formulação podem constar uma ou mais substâncias ativas, com ou sem excipientes e, se necessário, edulcorantes e aromatizantes. A desvantagem que os grânulos acarretam é a dificuldade de se obter partículas uniformes. Se este requisito não for cumprido, o produto final não terá uniformidade e a dose a administrar não será igual em cada toma.

Os *pellets* são obtidos por extrusão e esferonização (formação de esferas), de onde se obtêm partículas uniformes com um diâmetro entre os 0,5-2 mm (Aulton & Taylor, 2013b).

Os grânulos ou *pellets* podem apresentar-se em saquetas ou cápsulas, o que permite que o seu conteúdo possa ser administrado diretamente para dentro da boca da criança, ou que seja misturada com uma pequena quantidade de alimento ou líquido, cuja compatibilidade esteja descrita no RCM (EMA, 2006). Constituem exemplos deste tipo de formas farmacêuticas:

- Artequin[®] Pediatric é composto por 50 mg de artesunato e 125 mg de mefloquina, usado no tratamento da malária. Este produto é adequado para crianças com peso corporal entre 10 a 20 kg. São fornecidos *pellets* com um diâmetro entre 0,5 e 1,5 mm, que podem ser aplicados diretamente na boca. Para melhorar a palatabilidade, foram adicionados à

formulação o ciclamato de sódio, a sacarina de sódio e o xilitol (Stolrtenberg, Winzenburg, & Breitzkreutz, 2011).

- Aprovado pelo Infarmed em 2005, o Kreon[®] está indicado para o tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina. A sua forma farmacêutica são cápsulas duras para administração oral, contendo grânulos (minimicrosfersas) com revestimento gastrorresistente. Cada cápsula contém 150 mg de pancreatina em minimicrosfersas equivalentes a 10000 unidades FIP (unidade de atividade enzimática determinada segundo a *Fédération Internationale Pharmaceutique*) de lipase, 8000 unidades FIP de amilase e 600 unidades FIP de protease. A dose a administrar não deve ultrapassar as 10000 U lipase/kg de peso corporal/dia. Para facilitar a sua administração, as cápsulas podem ser abertas e os grânulos tomados com líquidos ou comida mole, sem mastigar (Infarmed, 2005).

- Aprovado em 2011 pelo Infarmed, o Medikinet[®] contém como substância ativa o cloridrato de metilfenidato, utilizado para tratar a Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção em crianças e adolescentes entre os 6 e os 18 anos de idade. Metade dos *pellets* são revestidos com polimetacrilato para garantir a libertação modificada do fármaco. É de salientar que a dose máxima de polimetacrilato ainda não foi determinada. Este medicamento destina-se a ser utilizado por via oral, de manhã com ou após o pequeno-almoço, facto relevante para a obtenção de uma ação suficientemente prolongada. As cápsulas podem ser deglutidas inteiras com um copo de água ou, em alternativa, abrir a cápsula e dispersar o seu conteúdo numa pequena quantidade (colher de sopa) de puré de maçã ou iogurte e consumir imediatamente, sem esmagar ou mastigar (Infarmed, 2011a; Stolrtenberg *et al.*, 2011).

- Também no ano de 2011, foi aprovado em Portugal pelo Infarmed, o Singulair[®] 4 mg granulado de montelucaste. Este medicamento é usado para tratar a asma infantil, prevenindo os sintomas asmáticos durante o dia e a noite. O Singulair[®] 4 mg granulado está disponível para crianças entre os seis meses e os dois anos de idade. A sua administração é feita, após abertura da saqueta, diretamente na boca ou numa colher misturado com alimentos frios ou à temperatura ambiente, por exemplo puré de maçã, cenoura, arroz ou gelado, garantindo que a dose é totalmente misturada com os alimentos.

De referir, que o Singulair® 4 mg granulado não se destina à dissolução num líquido, porém a sua ingestão pode ser feita após toma do granulado (Infarmed, 2011b).

Comparativamente às formas farmacêuticas uniparticulares, as multiparticulares apresentam vantagens, as quais justificam a sua crescente notoriedade:

- Permitem a associação de formulações com diferentes características de libertação do fármaco, isto é, dois tipos de multiparticulares podem ser incorporados numa mesma cápsula gelatinosa, um revestido para libertação prolongada do fármaco e outro não revestido para libertação imediata (*e.g.* Medikinet®).
- Oferecem um menor risco de efeito de *dumping*. Considerando uma formulação cuja libertação do fármaco seja controlada pelo seu revestimento, no caso do revestimento de um multiparticular sofrer um defeito isolado, o doente não ficará exposto a um risco de dose em excesso. Tal ocorreria, no caso de um comprimido uniparticular, onde uma quantidade excessiva de fármaco era libertada de uma só vez.
- Graças ao seu tamanho reduzido, a probabilidade de se alojarem nas depressões do trato gastrointestinal é menor e, por conseguinte, apresentam menor irritação da mucosa gástrica. Além disso, o seu tamanho proporciona uma melhor distribuição pelo trato gastrointestinal, promovendo uma absorção mais regular. Reduzem a variabilidade no esvaziamento gástrico, pois cada subunidade é transferida, gradual e separadamente, do estômago para o duodeno. Minimizam as variações de biodisponibilidade causadas, por exemplo, pela presença de alimentos, tornando-a mais reprodutível.
- A nível tecnológico permitem veicular subunidades distintas de fármacos incompatíveis entre si na mesma forma farmacêutica, por exemplo, uma cápsula. Acrescenta-se ainda, a possibilidade de obter dosagens variadas do fármaco, bastando, para isso, ajustar a proporção do princípio ativo e dos excipientes (Aulton & Taylor, 2013b).

4.6. Formas farmacêuticas sólidas dispersíveis

4.6.1. Comprimidos dispersíveis

Os comprimidos dispersíveis são formas farmacêuticas que se adaptam a inúmeras substâncias ativas que apresentam boa estabilidade em líquidos. Portanto, destinam-se a ser utilizados da mesma forma que os comprimidos efervescentes, com a vantagem de que estes não se deparam com o problema do bicarbonato e do elevado teor de iões de sódio e/ou potássio (OMS, 2012).

Este tipo de formulação ao ser adicionado a uma pequena quantidade (5 a 10 ml) de líquido (água ou leite) desintegra-se num curto espaço de tempo, cerca de três minutos. A palatabilidade será um parâmetro a ter em conta, de forma a garantir a adesão à terapêutica, podendo ser necessário recorrer a edulcorantes ou aromatizantes. Contudo, estes comprimidos têm menos resistência física que os comprimidos normais e são mais suscetíveis de se degradar em condições de humidade elevada, pelo que, a qualidade da embalagem será fundamental para garantir a correta conservação do produto (UNICEF, 2010).

Coartem[®] Dispersible foi a primeira terapia de combinação à base de artemisinina desenvolvida pela Novartis e pela *Medicines for Malaria Venture* (MMV) para satisfazer as necessidades de tratamento específicas de milhões de crianças com malária. Coartem[®] Dispersible é uma nova formulação pediátrica de Coartem[®] (Artemeter/Lumefantina 20 mg/120 mg), contendo as mesmas quantidades de princípio ativo. Os comprimidos Coartem[®] eram esmagados e misturados com a comida ou água para tornar mais fácil a sua ingestão por bebés e crianças. Estes fármacos, tal como outros têm um sabor amargo, fazendo com que as crianças possam cuspir os comprimidos esmagados, daí a necessidade de uma nova fórmula de administração. O Coartem[®] Dispersible é um comprimido solúvel adequado a crianças com peso entre os 5 kg e os 35 kg. Os novos comprimidos têm um sabor doce de cereja e dissolvem-se rapidamente em pequenas quantidades de água, o que facilita a sua administração e assegura uma dose efetiva em crianças (Figura 9). Um dos excipientes usados foi a sacarina de sódio, um potente adoçante. A seleção do sabor baseou-se num estudo de palatabilidade em crianças africanas com idade entre os sete e os dez anos (Novartis, s.d.).



Figura 9 – Exemplificação do processo de dissolução dos comprimidos dispersíveis (adaptado de Stolrtenberg *et al.*, 2011)

Um estudo realizado, na Tanzânia, demonstrou que Coartem® Dispersible viabiliza uma taxa de cura elevada, de 97,8%, a qual é comparável à de Coartem® (98,5%), e que tem um bom perfil de segurança (Novartis & Medicines for Malaria Venture, 2008).

Outro exemplo de comprimidos dispersíveis comercializados são os Sinupret Liquitabs® produzidos pela Bionorica para o tratamento de inflamações agudas e crônicas dos seios perinasais, com possibilidade de administração a crianças com idade superior a seis anos. O Sinupret Liquitabs® contém três diferentes sabores (morango, leite condensado e baunilha) e dois edulcorantes (aspartame e ciclamato de sódio) para mascarar o sabor amargo da genciana, uma planta medicinal. O ciclamato de sódio tem um poder adoçante menor, mas em combinação com o aspartame, consegue-se alcançar um efeito sinérgico. No entanto, segundo a OMS, o ciclamato de sódio poderá estar associado ao risco aumentado de cancro, pelo que este edulcorante está proibido nos EUA (Stolrtenberg *et al.*, 2011).

4.7. Formas Farmacêuticas Orodispersíveis

Uma forma farmacêutica que se desintegre rapidamente quando em contato com uma pequena quantidade de saliva, sem causar problemas a nível da cavidade oral, poderia ajudar a ultrapassar o problema da deglutição nas crianças e, inclusive, ser usada em bebés crianças mais jovens. Esta ideia conduziu a uma nova abordagem das formas farmacêuticas sólidas destinadas à população pediátrica – as formas farmacêuticas orodispersíveis. São disto exemplo os comprimidos orodispersíveis, os comprimidos liofilizados e as películas muco-adesivas, que se destinam a ser aplicados sobre a língua, onde, em contato com a saliva, se desintegram rapidamente em partículas de menor dimensão, sendo posteriormente deglutidas. Destinam-se a produzir um efeito sistémico, após ingestão, contudo, o processo de absorção pode, também, ocorrer na boca e faringe produzindo também um efeito local (OMS, 2012).

4.7.1. Comprimidos Orodispersíveis

Os comprimidos orodispersíveis são colocados na boca, onde se dispersam por ação da saliva, entre 5 a 30 segundos, sem mastigar e sem necessidade de administrar líquidos. Proporcionam uma rápida absorção do fármaco e um aumento da sua biodisponibilidade, apresentando-se, assim, como uma terapêutica farmacológica de rápida intervenção.

Estes podem ser divididos em duas categorias principais, de acordo com o seu processo de fabrico: comprimidos orodispersíveis, obtidos por compactação, e comprimidos liofilizados, obtidos pelo processo de liofilização (Banbury & MacGregor, 2011).

Os comprimidos orodispersíveis, obtidos por compactação, utilizam os mesmos moldes de tecnologia dos comprimidos convencionais, mas combinados com excipientes solúveis e/ou com capacidade desagregante, agentes de ligação e edulcorantes, de forma a oferecerem uma sensação agradável na boca.

Devido à sua textura mole e à sua capacidade higroscópica, são sensíveis à humidade, pelo que, é necessário serem embalados individualmente ou em *blisters* (Cowan-Lincoln, 2012; Zajicek, 2013). Outra desvantagem dos comprimidos orodispersíveis é que a maioria dos produtos estão disponíveis numa dosagem única e, devido à sua fragilidade, a divisão do comprimido não está aconselhada. Este problema poderia ser solucionado por revestimento, proporcionando, adicionalmente, uma libertação do fármaco mais lenta e controlada. Li *et al.*, (2011) realizaram um estudo com um comprimido orodispersível de escopolamina contendo o princípio ativo microencapsulado. Observou-se a dissolução do fármaco em 45 segundos, mas este só é completamente absorvido na corrente sanguínea 90 minutos após a sua administração.

Existem, atualmente, no mercado um número considerável de produtos aprovados usando esta tecnologia: Orapred ODT[®] (prednisolona), Prevacid SoluTab[®] (lansoprazol), Ondansetron ODT[®] (ondansetron), entre outros.

- Orapred ODT[®] contém como princípio ativo a prednisolona que está indicado para o tratamento de asma ou doenças alérgicas. É sabido que os glucocorticoides possuem um sabor amargo, difícil de mascarar. Para tentar solucionar este problema, na formulação deste produto, são utilizadas três camadas de polímero. Em 2007, o seu fabricante publicou um estudo, onde 89% das crianças que estiveram envolvidas deram preferência a esta relativamente à solução oral de prednisolona (Buck, 2013).

4.7.2. Minicomprimidos orodispersíveis

O desenvolvimento de minicomprimidos orodispersíveis é considerado uma nova forma farmacêutica oral sólida, que combina minicomprimidos com as características de formas farmacêuticas orodispersíveis, o que demonstrou ser um tratamento promissor para crianças com idades inferiores a dois anos. Este foi o objetivo de um estudo realizado por

Stoltenberg & Breitzkreutz (2011). Após a análise de cinco excipientes comercializados, todos eles contendo como principal componente o manitol, utilizados no processo de fabrico por compressão, o Ludiflash® foi aquele que apresentou melhores resultados. Investigaram, também, a produção de minicomprimidos orodispersíveis com hidroclorotiazida. A hidroclorotiazida é um diurético usado para várias indicações terapêuticas nas crianças: displasia broncopulmonar, hipertensão pulmonar e diabetes. As crianças toleram doses de 1 mg e 5 mg e, no mercado, a dose mínima comercializada, em cápsulas e comprimidos, é de 12,5 mg. Perante isto, estes investigadores avaliaram uma dose de 1 mg de hidroclorotiazida, em minicomprimidos orodispersíveis. O minicomprimido orodispersível foi fabricado com excipientes seguros e passou em todos os ensaios laboratoriais necessários. Contudo, mais investigações são necessárias (Ivanovska *et al.*, 2013; Stoltenberg & Breitzkreutz, 2011).

4.7.3. Comprimidos Liofilizados

Os liofilizados orais obtêm, graças à técnica de liofilização, uma estrutura altamente porosa, tornando a sua dissolução mais rápida. Pelo processo de liofilização, o produto é, rapidamente, congelado e, depois, colocado numa câmara de vácuo, onde, por ação da baixa pressão, o gelo vai sublimar, ou seja, passar diretamente do estado sólido ao gasoso. Esta técnica, apenas, altera o estado físico, mantendo inalteradas as suas propriedades organoléticas, por exemplo, o sabor, a cor, o aroma, não acontecendo o mesmo quando se recorre ao método de altas temperaturas.

A quantidade de princípio ativo que pode ser incorporado na formulação é limitada. São utilizados, como excipientes, a gelatina ou o alginato, para dar estrutura, e o manitol, que facilita a formação da estrutura porosa e oferece boa palatabilidade. Em alternativa ao manitol, poderá ser usado o sorbitol, como inibidor da cristalização. Estas formas farmacêuticas são bastante sensíveis à humidade e, por isso, requerem uma embalagem especial (OMS, 2012).

Um exemplo de comprimidos liofilizados aprovado pelo Infarmed em 2012 é Zofran® Zydys 4 mg liofilizado oral que contém como princípio ativo o ondansetron, um antiemético. Este fármaco está indicado para o controlo das náuseas e vômitos, induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia, e prevenção das náuseas e vômitos, do pós-operatório. Contém na sua formulação um aromatizante (morango), um adoçante (aspartame) e agentes conservantes (propil e metilparabeno) (Infarmed, 2012a).

4.7.4. Película orodispersível

As películas orodispersíveis são relativamente recentes e melhor aceites por doentes com disfagia ou que receiam a asfixia. Geralmente, o seu tamanho varia entre 1 e 3 cm² com uma espessura inferior a 1 mm, tornando-se cómodos quando colocados na cavidade oral. Dissolvem-se ou desintegram-se em poucos segundos, dada a sua grande área de superfície, sem necessidade de administrar água. A tentação de cuspir é improvável, uma vez que aderem à mucosa e a desintegração é imediata. Da sua formulação fazem parte a substância ativa (não mais de 50 mg), o polímero, sendo este o seu principal composto, que oferece estrutura à película orodispersível e assegura a veiculação do fármaco de uma forma rápida sem que se perca a muco-adesão. O polímero deve ser não-tóxico e não-irritante para a mucosa oral, sendo exemplos: a hidroxipropilmetilcelulose, a gelatina, o alginato de sódio, a carboximetilcelulose e o quitosano. São incorporados plastificantes para aumentar a flexibilidade e reduzir a fragilidade da película polimérica, como por exemplo: o glicerol, o propilenoglicol de baixo peso molecular e os ftalatos; e ainda agentes tensioativos (Lam, Xu, Worsley, & Wong, 2013).

No processo de fabrico, o método mais habitualmente empregue é o de evaporação de solvente, um método já previamente utilizado em tecnologia farmacêutica. Os excipientes solúveis em água são dissolvidos para formar uma solução viscosa e o princípio ativo numa solução aquosa. Esta última é, posteriormente, misturada com a solução viscosa e sujeita a vácuo para evaporação do solvente, obtendo-se uma tira fina e seca, passível de corte (Cowan-Lincoln, 2012).

Em alternativa, a extrusão a quente é um método, através do qual, o princípio ativo e os excipientes são misturados, no estado seco, e submetidos a aquecimento, sendo, posteriormente, extraídos num estado fundido, arrefecidos e cortados no tamanho desejado (Lam *et al.*, 2013).

As películas orodispersíveis são uma opção bastante atraente, fabricadas com equipamento já disponível na indústria farmacêutica, fáceis de transportar e utilizar. Outra vantagem é a possibilidade de cortar e obter diferentes tamanhos da película e consequentemente, diferentes doses. Isto é, com uma formulação única, conseguem-se obter duas ou mais formas farmacêuticas de dosagem diferente (Arnum, 2009; Cowan-Lincoln, 2012).

No entanto, apresentam como desvantagem a limitada dosagem de substância ativa a incorporar e são formas farmacêuticas sensíveis à temperatura e humidade e, por essa razão, requerem também uma embalagem especial (Thakur & Narwal, 2012).

Em 2012, o Infarmed aprovou a comercialização da nova forma farmacêutica Setofilm® que contém ondansetron e está disponível nas dosagens de 4 mg e 8 mg (Infarmed, 2012b). Com o mesmo princípio ativo e indicações que o anterior, Zuplenz® aprovado pela FDA, em 2010, constitui outro exemplo e está indicado em crianças com idade superior a quatro anos (Buck, 2013).

4.7.5. Comprimidos para chupar

Os comprimidos para chupar são comprimidos que se dissolvem lentamente na boca e vão libertando o fármaco, que se vai dissolvendo na saliva, sendo este aspeto controlado pelo doente, isto é, se chupa o comprimido de uma forma rápida ou vagarosa. A ação de sucção aumenta a produção de saliva, o que pode levar a uma deglutição descontrolada. Assim, o volume da saliva é um fator importante: quanto maior for, mais rapidamente o comprimido se desintegra promovendo a sua rápida desintegração; um menor volume de saliva pode diminuir a taxa de desintegração e, conseqüentemente, resultar numa menor absorção do fármaco (Lam *et al.*, 2013).

Neste tipo de formulação não são utilizados desagregantes (senão seriam idênticos aos comprimidos convencionais) e além disso, são, frequentemente coloridos e com sabor, para os tornar mais palatáveis. Outros excipientes de enchimento, como por exemplo o sorbitol e o manitol, têm particular importância na sua formulação. (Aulton & Taylor, 2013b).

São exemplos de comprimidos para chupar, as pastilhas NiQuitin® Menta 1,5mg usadas no alívio dos sintomas de privação que são sentidos após cessação tabágica. Quando chupada, a pastilha liberta lentamente a nicotina, que é absorvida através da mucosa oral. A nicotina assim absorvida reduz alguns dos sintomas de privação indesejáveis frequentemente sentidos ao deixar de fumar. Podem ser administradas em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, inclusive (Infarmed, 2011c).

4.8. Formas Farmacêuticas Mastigáveis

4.8.1. Comprimidos Mastigáveis

Perante a dificuldade de muitas crianças em deglutir comprimidos, os comprimidos mastigáveis apresentam-se como uma alternativa atraente, contribuindo para uma maior adesão à terapêutica e facilidade de administração. São formas farmacêuticas que se desintegram completamente quando entram em contato com a saliva e são submetidas à pressão mecânica pela mastigação, para promover a dissolução do fármaco, ou então para facilitar a ingestão do comprimido, quando este apresenta tamanho elevado. Destinam-se, assim, a ser mastigados e engolidos, sem necessidade de água. São estáveis, fáceis de transportar e podem ser administrados em crianças com idade superior a dois anos (McNally & Raikar, 2013; OMS, 2012).

A formulação de comprimidos mastigáveis compreende duas fases. Na primeira, o sabor do princípio ativo é mascarado, graças ao revestimento das partículas do fármaco. Geralmente, este revestimento deve tornar o fármaco insolúvel na boca, libertar-se rapidamente do fármaco quando no trato gastrointestinal e não interagir quimicamente com o princípio ativo. Um exemplo de revestimento usado é a celulose microcristalina. Na segunda fase, este é misturado com os restantes excipientes, por exemplo: diluentes, também chamados de agentes de enchimento – sacarose, dextratos, manitol; pastas para garantir a aderência adequada entre os grânulos para formar um comprimido compacto – celulose, polivinilpirrolidona e polietilenoglicol; lubrificantes para facilitar o processo de fabrico, diminuindo a fricção entre o comprimido e as máquinas usadas na compressão, sem os quais, poderiam resultar comprimidos partidos ou danificados – ácido esteárico e estearato de magnésio; e edulcorantes para conferir um sabor doce – manitol, sorbitol e xilitol (McNally & Raikar, 2013).

Um potencial problema com comprimidos mastigáveis é a sua ingestão antes de serem adequadamente ou totalmente mastigados, situação que pode ocorrer com maior frequência na população mais jovem que ainda não possua dentição e/ou naqueles que tenham dificuldades para compreender a necessidade de uma mastigação correta. Ressalta assim a importância dos comprimidos mastigáveis poderem ser engolidos inteiros e, por conseguinte, classificados como comprimidos que podem ser mastigados ou engolidos inteiros. Devem cumprir os requisitos de qualidade aplicáveis a comprimidos convencionais, incluindo testes de dissolução (OMS, 2012).

Foi aprovado, em 2011, pelo Infarmed, o medicamento Singular® 4mg comprimidos mastigáveis que contém montelucaste sódico. Está indicado para o tratamento e prevenção da asma em crianças com idade entre os dois e os cinco anos de idade. A posologia é um comprimido para mastigar, tomado diariamente à noite sem necessidade de ajuste posológico neste grupo etário, que deverá ser administrado 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições. Contém como excipientes: manitol, celulose microcristalina, aroma de cereja, aspartame, estearato de magnésio, entre outros (Infarmed, 2011d).

4.8.2. Gomas para mastigar

Esta nova forma farmacêutica liberta o princípio ativo para a saliva pela ação mecânica da mastigação durante um período de tempo, geralmente entre 10 – 20 minutos, para assegurar a entrega total do fármaco, alcançando um efeito local ou sistémico. Destinam-se a ser mastigadas e, posteriormente, deitadas fora, critério que exclui a população pediátrica com idade inferior a seis anos (Stolrtenberg *et al.*, 2011).

Exemplo desta forma farmacêutica é o Superpep® Travel Gum; cada goma contém 20 mg de dimenidrinato que é liberto da formulação durante a mastigação (cerca de 30 minutos). O dimenidrinato é utilizado como um anti-emético e anti-vertiginoso, sintomas típicos do movimento, pelo que, mastigar, apresenta-se como uma vantagem acrescida para o alívio do enjoo. Da sua formulação fazem parte quatro adoçantes: o sorbitol, a sacarose, o aspartame e a sacarina sódica para mascarar o sabor durante a sua mastigação. A sua toma está indicada em crianças com mais de seis anos (Hermes Arzneimittel, 2008).

4.9. Formulações especiais

As dificuldades de administrar medicamentos a crianças têm impulsionado o desenvolvimento de formulações especiais, por exemplo chupa-chupas e gomas em forma de urso (*gummy bears*), com um ou mais compostos com valor terapêutico incorporado. A grande vantagem destas formulações é a facilidade com que a criança as associa à confeitaria, aumentando a sua aceitabilidade. Caracterizam-se por ser mais doces e atraentes. No entanto, estas formulações não são “doces”, pelo que devem ser rotuladas como especiais e mantidas fora do alcance das crianças. O facto de serem mais apetecíveis pode estar associado a um risco de ingestão excessiva e, consequentemente, ao risco de toxicidade (Thakur & Narwal, 2012).

No ano de 2012, um grupo de alunos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa desenvolveu um medicamento, um probiótico oral, em formato de goma. A equipa utilizou a técnica de microencapsulação por liofilização, um processo que previne a oxidação e ajuda a preservar cores e sabores, para garantir a forma das gomas com aspeto de ursinhos e o sabor a fruta. Este projeto foi apresentado na 3ª edição do prémio *Angelini University Award* como “um alimento multifuncional e inovador destinado à população infantil, que se traduz numa melhoria significativa do seu bem-estar”. A marca farmacêutica, *Angelini*, aprovou o projeto com a intenção de alargar o mercado dos seus produtos, alcançando uma faixa etária muito cobiçada, e contribuindo para uma melhor saúde da população (Pontos de Vista, 2013, 14 de Março).

Na Tabela 4 apresentam-se, de uma forma resumida, as vantagens e desvantagens para a população pediátrica associadas aos diferentes tipos de formas farmacêuticas orais.

Tabela 4 - Vantagens e desvantagens para a população pediátrica associadas aos diferentes tipos formas farmacêuticas orais (adaptado de Sam, Ernest, Walsh, & Williams, 2012)

Forma farmacêutica oral	Vantagens	Desvantagens
Comprimido (não dispersível) ou cápsula	<ul style="list-style-type: none"> - Estabilidade no estado sólido; - Desenvolvimento e fabrico semelhante aos utilizados para adultos; - Fácil de embalar e de transportar; - Permite modificar a libertação do fármaco; - Permite mascarar o sabor graças ao revestimento do comprimido; - Versatilidade de formas, tamanhos e cores. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dificuldade de deglutição (dependendo do tamanho do comprimido ou da cápsula e da idade da criança); - Esmagar ou dividir o comprimido para auxiliar a administração; - Flexibilidade de dose limitada.
Comprimido (dispersível) e/ou de fácil desintegração	<ul style="list-style-type: none"> - Estabilidade no estado sólido; - Supera dificuldades associadas à deglutição; - Comodidade em termos de embalagem, transporte e utilização. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor estabilidade; - Requer uma embalagem especial; - Necessidade de mascarar o sabor; - Modificar a libertação do fármaco limitada; - Flexibilidade de dose limitada; - Elevados custos para algumas tecnologias.
Grânulos ou pós Multipartículas Minicomprimidos	<ul style="list-style-type: none"> - Estabilidade no estado sólido; - Podem ser administrados com alimentos ou bebidas; - Flexibilidade de dose. 	<ul style="list-style-type: none"> - Compatibilidade com alimentos ou bebidas; - Necessidade de mascarar o sabor; - Desenvolvimento de uma cápsula ou um sistema de medição; - Controlo limitado sobre a ingestão de doses.
Solução oral Xarope Gotas	<ul style="list-style-type: none"> - Flexibilidade de dose; - Fácil deglutição. 	<ul style="list-style-type: none"> - Solubilidade limitada; - Problemas de estabilidade química, física e microbiológica; - Necessidade de mascarar o sabor e uso de edulcorantes; - Alteração da libertação do fármaco limitada; - Controlo limitado sobre a ingestão de doses.
Suspensão oral	<ul style="list-style-type: none"> - Menor suscetibilidade à necessidade de mascarar o sabor. 	<ul style="list-style-type: none"> - Solubilidade limitada; - Problemas de estabilidade química, física e microbiológica; - Controlo limitado sobre a ingestão de doses.

Capítulo 5. Dispositivos para administração oral de formulações pediátricas

Os dispositivos para administração de medicamentos são desenvolvidos de modo a permitir a medição exata da dose, uma vez que pequenas variações na quantidade medida podem produzir diferentes efeitos clínicos, e a sua administração deve ser feita de forma simples e controlada, pelo que se torna relevante considerar a conceção de um dispositivo de administração numa fase inicial do desenvolvimento do medicamento (EMA, 2006; Walsh, Bickmann, Breitzkreutz, & Chariot-goulet, 2011). Apesar dos grandes avanços da indústria farmacêutica no desenvolvimento de dispositivos para satisfazer essa necessidade, estes ainda não são suficientes para responder às necessidades da população pediátrica. Este facto deve-se, provavelmente, ao reduzido número de crianças envolvidas em estudos, a questões éticas e à falta de consenso sobre normas pediátricas. Além disso, a indústria de dispositivos é considerada dispendiosa, porque muitas tecnologias estão protegidas por patentes, e não lucrativa (Ivanovska *et al.*, 2013).

A escolha do dispositivo dependerá da idade do paciente, da via de administração e da formulação. Aquando da sua escolha devem, também, ser tomadas em consideração a aceitabilidade e a complexidade de utilização do dispositivo, pela criança e pelo seu responsável, para garantir a facilidade de dosagem e a adesão ao tratamento. Para administração oral de formas farmacêuticas sólidas, geralmente, não são necessários dispositivos, visto que a precisão de dosagem é garantida pela uniformidade de massa e de teor. Por sua vez, as formas farmacêuticas líquidas devem ser fornecidas juntamente com um dispositivo de medição, a menos que se justifique o contrário. A compatibilidade entre as características físicas das formulações líquidas e os dispositivos de medição desempenha um papel determinante na exatidão da dosagem. Por exemplo, deve avaliar-se a homogeneidade (ressuspensão) das suspensões e emulsões, antes e durante o uso do dispositivo, ou a quantidade residual de líquido no dispositivo após a administração da dose (EMA, 2005; Walsh *et al.*, 2011).

Para garantir a exatidão e precisão de dosagem, a graduação deve ser adequada ao dispositivo de medição. A escala de graduação deve fornecer uma dose mínima e máxima por dose única, permitir adequar os intervalos da escala em relação à dose prescrita em kg de peso corporal, ou em m² de superfície corporal, e facilitar a sua interpretação, garantindo por exemplo, a legibilidade dos números e/ou as linhas de graduação e a distinção entre os intervalos da escala. Para evitar a possibilidade de erros, a graduação

deve ser indicada em ml, a menos que outras unidades se justifiquem (EMA, 2005). Muitos dos erros de medição são devidos à má interpretação das medidas entre diferentes dispositivos, por exemplo, dosear com uma colher de chá ou com um sistema métrico (ml). Diversos estudos demonstraram que as colheres de chá são frequentemente utilizadas para medir medicamentos líquidos orais para crianças. As colheres de chá são imprecisas, a sua capacidade pode variar entre 1,5 ml e 9 ml, pelo que o seu uso deve ser evitado (Institute for Safe Medication Practices, 2012; Sobhani, Christopherson, Ambrose, Fashp, & Robin, 2008).

5.1. Exemplos de dispositivos habitualmente utilizados

Geralmente, as formas farmacêuticas orais líquidas são acompanhadas de dispositivos de medição, por exemplo, colher graduada, copos graduados, conta-gotas ou seringas orais. Se, juntamente com o medicamento, não for dispensado um dispositivo, o farmacêutico deve aconselhar aquele que será o mais adequado.

- Colher graduada

As colheres são o dispositivo de administração mais usado, facilmente acessível e de fácil utilização, estando indicadas para bebés e crianças. Apresentam-se como uma potencial alternativa às colheres domésticas, mas com maior probabilidade de verter que os restantes dispositivos.

Podem ser utilizadas para todas as preparações líquidas orais, como por exemplo, suspensões e soluções. A precisão da medição irá depender das propriedades físicas do líquido, nomeadamente a sua viscosidade e tensão superficial, da interpretação da escala de medição e do menisco por parte do utilizador. Permitem medir volumes exatos de 5 ml, pelo que a necessidade de medição de volumes inferiores pode levar a dosagens incorretas e variáveis (EMA, 2006; Walsh *et al.*, 2011).

As colheres com base cilíndrica são descritas como uma colher unida a um pequeno cilindro com uma escala de graduação, tornando-se mais precisa e fácil de usar, com menor probabilidade de verter o seu conteúdo quando comparado com as colheres e os copos graduados. Deve-se encher a colher até ao volume pretendido, mantendo-a na vertical e ao nível dos olhos (Charles B. Wang Community Health Center, 2008; Pfizer, 2011).

- Copo graduado

O copo é um dispositivo de plástico, de pequena dimensão, com uma escala de medição gravada e facilmente acessível. Está indicado para crianças que têm capacidade de beber pelo copo, sem verter o seu conteúdo (Charles B. Wang Community Health Center, 2008; Primary Children's Medical Center, 2010).

Aquando do seu uso deve efetuar-se a medida colocando-o ao nível dos olhos e verificar se o menisco coincide com a marca da escala correspondente à dosagem pretendida e sobre uma superfície plana (Charles B. Wang Community Health Center, 2008).

Constituem uma alternativa às colheres de medição, principalmente quando são pretendidos volumes superiores a 5 ml, diminuindo o número de medições e, consequentemente, os erros associados. Contudo, apresentam algumas desvantagens, como por exemplo, o risco de haver líquido residual que permaneça no dispositivo após administração, principalmente em líquidos viscosos e suspensões, podendo levar a uma subdosagem terapêutica. Além disso, são imprecisos. Um estudo onde se comparou a precisão de administração de suspensões líquidas orais utilizando copos graduados, conta-gotas e seringas, verificou-se que os responsáveis da criança têm maior probabilidade de medir doses erradas com os copos, quando comparados com os outros dispositivos, erros na sua maioria associados a sobredosagem (Walsh *et al.*, 2011).

- Conta-gotas

O conta-gotas é utilizado para administrar volumes muito pequenos de líquidos e fármacos com uma margem terapêutica estreita. É conveniente para lactentes e bebés, para os quais o uso de colheres e copos se torna desvantajoso, possibilitando uma administração controlada na cavidade oral. De modo a garantir uma dose precisa e consistente, o conta-gotas deve ser disposto na vertical. Além disso, as propriedades físicas da formulação podem influenciar o tamanho da gota (EMA, 2006).

- Seringas orais

A seringa oral é um dispositivo que se destina a medir volumes mais precisos e menos variáveis que os dispositivos anteriores e, por isso, devem ser usados sempre que possível e em qualquer subpopulação pediátrica. Estão disponíveis no mercado vários tamanhos, o que permite uma maior flexibilidade da dose, particularmente quando é necessário um

ajuste da mesma em função do peso. Contrariamente ao conta-gotas, a posição do dispositivo aquando da administração não afeta a dose. Acrescenta-se, ainda, que a possibilidade de verter o seu conteúdo é reduzida. No entanto, apresentam algumas desvantagens como, o facto de serem mais dispendiosos que os restantes dispositivos e de serem de difícil manuseamento (Walsh *et al.*, 2011). Além disso, o medicamento não deve ser administrado diretamente na zona da garganta para evitar a asfixia, mas sim entre a língua e o interior da bochecha e, para facilitar a deglutição, deve ser feito lentamente e em pequenas quantidades. As seringas orais com tampas estão contraindicadas devido ao risco de asfixia associado à tampa (Charles B. Wang Community Health Center, 2008).

As seringas orais devem ser facilmente distinguíveis das seringas injetáveis pela sua cor e forma, expressamente rotuladas para uso oral e não devem permitir adaptar agulhas. Torna-se relevante, facultar informação acerca do seu manuseamento (Government of Western Australia, 2009).

A Tabela 5 apresenta, resumidamente, as vantagens e desvantagens dos diferentes dispositivos disponíveis para administração de formas farmacêuticas líquidas orais.

Tabela 5 – Vantagens e desvantagens de dispositivos de administração oral utilizados em pediatria (adaptado Walsh *et al.*, 2011).

Dispositivo de administração	Vantagens	Desvantagens	Comentários
Colher graduada	<ul style="list-style-type: none"> - Facilmente acessível; - Fácil utilização. 	<ul style="list-style-type: none"> - Um único volume fixo; - Imprecisa; - A graduação pode levar a uma dose incorreta; - Risco de verter o medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositivo de administração mais usado; - Mais preciso que as colheres domésticas; - Indicado para bebés e crianças.
Copo graduado	<ul style="list-style-type: none"> - Facilmente acessível; - Medição de volumes superiores a 5 ml. 	<ul style="list-style-type: none"> - Impreciso; - Volume residual retido no dispositivo pode ser apreciável; - Risco de verter o medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Recomendado para crianças com capacidade de beber pelo copo.
Conta-gotas	<ul style="list-style-type: none"> - Facilmente acessível; - Útil para a administração de volumes muito pequenos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Deve ser mantido na vertical; - O tamanho da gota pode ser afetado pelas propriedades físicas do líquido. 	<ul style="list-style-type: none"> - Conveniente para bebés e crianças mais jovens.
Seringa oral	<ul style="list-style-type: none"> - Fornece doses mais precisas e menos variáveis; - Permite flexibilidade da dose; - Vários tamanhos disponíveis; - O ângulo da seringa aquando da administração não afeta a dose; - Baixa probabilidade de verter o seu conteúdo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Difícil de manusear; - Mais dispendiosa que as restantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seringas com tampas não devem ser utilizados para evitar o risco de asfixia.

Um estudo (Ryu, 2012), cujo objetivo era avaliar a percentagem de erro de medição associado a diferentes tipos de dispositivos concluiu que, de entre eles, aqueles que apresentavam maior erro seriam as colheres (50%) ou copos sem escala (47%) quando comparados com os copos graduados (31%), os conta-gotas (7%), colheres com base cilíndrica (4%) e seringas orais (0%). Tendo em conta as características dos dispositivos descritas anteriormente, seria de esperar os resultados obtidos.

Estudos recentes (Parker *et al.*, 2010), revelam que mais de 50% dos responsáveis cometem erros de medição de volumes de formas farmacêuticas líquidas. No sentido de

tornar a administração mais fácil e evitar possíveis erros associados, os fabricantes de Tylenol®, preocupados com esta questão, deixaram de comercializar diferentes concentrações de paracetamol para bebês e crianças. O medicamento, que estava disponível no mercado com três dosagens diferentes, em gotas 80mg/0,8 ml ou 80mg/1,0ml e em solução 160mg/5ml, atualmente encontra-se apenas na dosagem de 160 mg/5 ml. Apesar de existir apenas uma dosagem, continuará a ser comercializado separadamente para bebês e crianças, distinguindo-se pelo dispositivo de medição adequado à idade: seringa oral no caso dos bebês e um copo de medição no das crianças (Tabela 6) (Chpa Educational Foundation, 2010).

Tabela 5 - Posologia e dispositivos de administração do Tylenol® dependendo da idade e do peso (adaptado de (Chpa Educational Foundation, 2010).

		Tylenol® Bebê		Tylenol® Crianças	
		Conta-gotas		Seringa oral	Copo graduado
Peso (kg)	Idade (anos)	(80mg/0,8)	(80mg/1ml)	(160mg/5ml)	
0 – 10,9	0-23 meses	Ausência de posologia para crianças com peso inferior a 10,9 kg ou idade inferior a 23 meses, pelo que se deve consultar o médico.			
10,9 – 15,9	2-3	1,6 ml	2,0 ml	5 ml	5 ml
16,4 – 21,4	4-5		3,0 ml		7,5 ml
21,8 – 26,8	6-8				10 ml
27,3 – 32,3	9-10				12,5 ml
32,7 – 42,7	11				15 ml

5.2. Novos dispositivos para administração oral de formulações pediátricas

Alguns problemas e limitações para garantir administração de uma dose exata de formulações pediátricas podem ser ultrapassados graças às novas tecnologias. Foram apresentadas mais de 100 patentes de novos dispositivos de medição pediátricos, sendo a sua maioria para administração de líquidos orais para crianças mais jovens. Apresentam-se, em seguida, alguns exemplos de novos dispositivos para administração pediátrica de formulações orais (Ivanovska *et al.*, 2013).

- Biberão e chupetas

O Medibottle® (Figura 10) pode ser descrito como um biberão tradicional com uma abertura central onde é introduzida uma seringa oral, desenvolvido para facilitar a administração de medicamentos em bebês e crianças mais jovens. É um método preciso,

fácil de usar e diminui o trauma da criança associado à toma de medicamentos. O medicamento é administrado na boca na posição certa para que seja engolido, utilizando o reflexo natural de sucção (Medibottle® - The Pediatric Medication Delivery System, s.d.).



Figura 10 - Biberão Medibottle® adaptado para seringa oral (adaptado de Medibottle® - The Pediatric Medication Delivery System, s.d.).

Relativamente à sua utilização, depois de encher o biberão com leite ou outro líquido, cujo paladar deve ser familiar à criança, deve-se medir com a seringa a dose pretendida e, posteriormente, introduzir a seringa no local apropriado do biberão. Enquanto o bebé ingere o líquido do biberão, o seu responsável deve pressionar o êmbolo da seringa, que produzirá pequenos jatos do medicamento para a ponta da tetina, sendo este imediatamente arrastado pelo líquido. O êmbolo deve ser pressionado a cada um a quatro goles de líquido, e cada jato corresponde, aproximadamente, a cinco gotas. Contudo, depende da vontade do bebé para ingerir o líquido, pelo que se deve ajustar o número de jatos à vontade de beber, para assegurar que não ocorre diluição do medicamento dentro do biberão. Graças ao seu desenho único, nenhum outro método ou dispositivo se aproxima da sua eficácia e aceitabilidade.

Um estudo comparativo da eficácia do Medibottle® e da seringa oral, realizado na Universidade de Illinois em Chicago, concluiu que o Medibottle® tinha uma taxa de eficácia superior. Além disso, apresentou uma taxa de aceitação superior à da seringa. Estes dados demonstram que o Medibottle® constitui uma boa alternativa para administração de líquidos orais e que aumenta a adesão terapêutica.

Contudo, apresenta também algumas desvantagens, nomeadamente, torna-se inadequado para crianças mais velhas e apresenta incompatibilidade com alguns medicamentos. O fabricante do Medibottle[®] identificou quatro produtos incompatíveis com o dispositivo: o Tylenol[®] paracetamol suspensão e gotas, o Biaxin[®] claritromicina, o Ceftin[®] cefuroxima axetil e nelfinavir em pó (Medibottle[®] - The Pediatric Medication Delivery System, s.d.; Walsh *et al.*, 2011).

As chupetas com reservatório constituem outro exemplo de dispositivo para administrar uma dose prescrita, que é colocada no reservatório articulado com um êmbolo por detrás do bocal da chupeta. O reservatório, com capacidade máxima de 5 ml, tem marcas de medição para volumes de 2,5 ml e de 5ml. A criança recebe o medicamento por sucção da tetina ou pela compressão do êmbolo, pelo seu responsável, forçando a administração do medicamento para a boca do bebé.

Tal como acontece com o Medibottle[®], este dispositivo só está indicado para bebés e crianças mais jovens, o que limita o seu uso. Acrescenta-se, ainda, o facto de ser pouco preciso, pois torna-se difícil garantir que a dose correta foi administrada, e permitir a administração de volumes muito pequenos (Walsh *et al.*, 2011).

- Colheres de dosagem única

A colher de dosagem única contém o princípio ativo misturado com os restantes excipientes, recoberta por uma película microperfurada. Esta película melhora a estabilidade da formulação, especialmente para aquelas substâncias que são sensíveis à humidade. Antes do seu uso, a colher deve ser imersa em água, a qual penetra na folha microperfurada, transformando, num tempo inferior a 15 segundos, o granulado numa pasta viscosa, que se assemelha à alimentação de crianças com idade entre os seis e os trinta e seis meses (Figura 11). De seguida, a película é removida e o medicamento pode ser administrado. Este tipo de produto é fácil de manusear e de transportar.

A impossibilidade de emergir a colher em água pode tornar-se um fator limitante do seu uso, bem como a impossibilidade de adaptar a dose ao peso, uma vez que este produto é dispensado em dosagem única (Healthcare Compliance Packaging Council, s.d.).

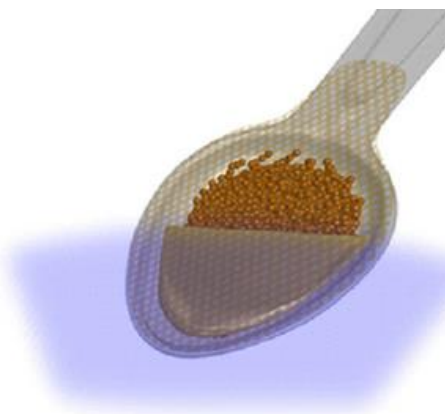


Figura 11 - Colher de dosagem única (adaptado de Healthcare Compliance Packaging Council, s.d.).

Outro exemplo, Children's Benadryl® Allergy é uma formulação líquida de cloridrato de difenidramina 12,5 mg, um anti-histamínico que alivia os sintomas associados a alergias respiratórias superiores, indicado para crianças com idade superior a seis anos de idade. O produto é dispensado em colheres de plástico individuais pré-cheias com 5 ml da solução, apresentando-se, assim, uma boa alternativa para evitar os erros associados à medição. Estão presentes na sua formulação excipientes que o tornam atraente para as crianças, nomeadamente, o sabor a cereja e a cor vermelha. A sua utilização é simples: em primeiro lugar deve-se abrir o orifício da colher, colocá-la na boca da criança e apertá-la de uma forma suave para promover a libertação da solução, e para não correr o risco de a criança se engasgar (Drug Information Online, 2011).

- Copo

Para as crianças apreensivas e com dificuldade de deglutir comprimidos ou cápsulas foi desenvolvido um copo que as ajuda a ultrapassar essas limitações. A sua utilização é relativamente simples, deve-se encher o copo com um líquido que seja do agrado da criança, fechar a tampa e colocar sobre a saliência da mesma, em formato de um tubo, o comprimido ou cápsula. Ao inclinar o copo, o comprimido será arrastado juntamente com a água para a parte detrás da garganta e, por isso, será facilmente ingerido. Este tipo de produto pode ser usado para formas farmacêuticas sólidas de diferentes tamanhos e excluem a necessidade de cortar ou esmagar os comprimidos (Oralflo Technologies, 2013; Walsh *et al.*, 2011).

- Sistema palha

Foi aprovado pelo Infarmed, em 2006, o Clarosip® granulado para suspensão oral que contém claritromicina, um antibiótico que inibe o crescimento de bactérias causadoras de infeções. Os grânulos são dispensados numa palha com uma dosagem exata (Figura 12), sem necessidade de ajuste, assegurando-se assim a administração da dose correta. Por esta razão, este medicamento destina-se a ser utilizado por doentes que sejam capazes de beber por palhinhas.

Para a administração do medicamento, deve-se colocar a parte inferior da palha, fechada por um controlador que evita que os grânulos saiam pelo fundo, dentro de um copo com uma bebida, por exemplo, limonada, sumo de fruta sem polpa, chá morno, leite ou água. As bebidas gaseificadas são uma boa opção porque mascaram a sensação de grânulos na boca. Portanto, qualquer bebida é adequada, exceto líquidos que contenham fibras naturais ou bebidas com partículas que possam bloquear a parte inferior da palha, o controlador. A criança deve sugar a bebida pela palha, arrastando consigo os grânulos, sem mastigar para evitar o gosto amargo destes na boca. Enquanto suga o líquido, o controlador branco desloca-se para o topo indicando que a quantidade total de medicamento foi ingerida. Este mecanismo garante que a dose foi totalmente administrada, tranquilizando os responsáveis pela criança (Infarmed, 2006; Richter, 2010; Walsh *et al.*, 2011).



Figura 12 - Palha com uma dosagem exata de grânulos (adaptado de Breitkreutz, 2010).

Outro exemplo é a adaptação da tecnologia de uma palha e de uma seringa oral que se apresenta como um dispositivo inovador. A seringa oral graduada contém uma válvula que se desloca ao longo da seringa que, quando fixa, define a quantidade de volume a medir (Figura 13). A seringa será inserida no adaptador que se encontra no gargalo do frasco. Posteriormente, o frasco é invertido e o êmbolo puxado até medir o volume

pretendido. Graças a esta tecnologia, a administração do medicamento pode ser feito de duas formas, ou doseado diretamente na boca como se estivesse a utilizar uma seringa oral normal ou como uma palha, colocada num copo com líquido e, por sucção, o medicamento é arrastado com ele. Este dispositivo destaca-se pela possibilidade de ajuste da dose, isto é, permite um tratamento preciso e adaptado à terapêutica do doente, e pela facilidade de ingestão que proporciona (Richter, 2010; Walsh *et al.*, 2011).

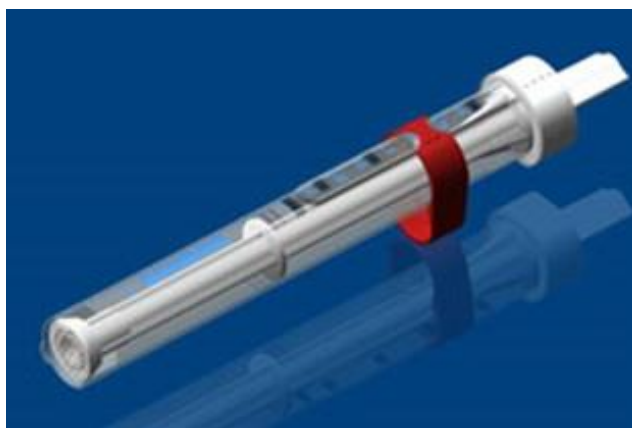


Figura 13 - Seringa oral adaptada ao sistema palha (adaptado de Richter, 2010)

Conclusão e perspectivas futuras

Na presente revisão bibliográfica, pretendeu-se estudar qual a atual situação dos novos medicamentos pediátricos, nomeadamente, em termos de formas farmacêuticas, formulações e dispositivos inovadores.

Constatou-se, então, que existe uma notória preocupação europeia ao nível da saúde da criança, tendo-se, assim, desenvolvido iniciativas regulamentares, ou seja, normas, financiamentos e recomendações, com o intuito de aumentar a I&D de medicamentos para a população em causa. Como resultado, um elevado número de PIP aprovados indicia que outros medicamentos estão em investigação, sendo estes dados promissores. Contudo, este processo é moroso e, por isso, os seus resultados só serão visíveis a longo-prazo, sendo, até lá, uma alternativa a considerar o uso de medicamentos *off-label*.

O mercado de medicamentos pediátricos é, ainda, uma parcela pequena do mercado dos medicamentos de uso humano, quando comparado com os que estão disponíveis para os adultos. Assim, novos medicamentos pediátricos (formas farmacêuticas, formulações e dispositivos) estão a ser desenvolvidos com o objetivo de contornar a baixa oferta dos já existentes, mas, também, ultrapassar as desvantagens apresentadas pelos mesmos.

Como futura farmacêutica comunitária irei estar atenta às prescrições de medicamentos *off-label* na população pediátrica, com o intuito de promover a correta administração da terapêutica, bem como a correta utilização dos dispositivos que o acompanham, salvaguardando, deste modo, a saúde dos utentes pediátricos.

Bibliografia

- Arnum, P. V. (2009). Pediatric Formulations: Technical and Regulatory Considerations. *Pharmaceutical Technology*, (8).
- Assembleia Geral das Nações Unidas. (1959). Declaração dos Direitos da Criança.
- Aulton, M. E., e Taylor, K. M. G. (2013a). Design and administration of medicines for children and the elderly. In *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines* (pp. 751–765).
- Aulton, M. E., e Taylor, K. M. G. (2013b). Coating of tablets and multiparticulates. In *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines* (pp. 578–579).
- Banbury, S., e MacGregor, K. (2011). Pediatric Delivery: Fast-Dispersing Dosage Forms for the Pediatric Market. *Drug Development & Delivery*, 11(2).
- Bavdekar, S. B., e Gogtay, N. J. (2005). Unlicensed and off-label drug use in children. *Journal of postgraduate medicine*, 51(4), 249–52.
- Breitkreutz, J. (2010, Julho). Novel drug formulations for children. Comunicação apresentado no *WorldPharma 2010*. Copenhaga.
- Buck, M. L. (2013). Alternative Forms of Oral Drug Delivery for Pediatric Patients. *Pediatric Pharmacotherapy*, 19(3).
- Castilho, S. D., e Barras Filho, A. a. (2000). Crescimento pós-menarca. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 44(3), 195–204. doi:10.1590/S0004-27302000000300003
- Chpa Educational Foundation. (2010). Changes to Infants and Children's Liquid Acetaminophen. (Consultado a 2 de Outubro de 2013). Disponível em: <http://otcsafety.org/en/medicine-safety/changes-to-pediatric-liquid-acetaminophen/>
- Charles B. Wang Community Health Center. (2008). Tips on Using Measuring Tools for Liquid Medicines.

- Comissão Europeia (2002). Better Medicines for Children- Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products. Bruxelas. (Consultado em 20 de Agosto de 2013). Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf
- Comissão Europeia (2013) Relatório geral sobre a experiência adquirida com a aplicação do Regulamento (CE) nº1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico. Melhores Medicamentos para as Crianças - do Conceito à Realidade. Bruxelas.
- Conceição, A. (2009). *Manipulados utilizados em pediatria* (Monografia de Licenciatura). Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
- Conroy, S., Choonara, I., Impicciatore, P., Mohn, A., Arnell, H., Rane, A., ... Rocchi, F. (2000). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*, 320(1), 79–82.
- Conselho da União Europeia e Parlamento Europeu (2006). Regulamento (CE) N.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º.726/2004.
- Cowan-Lincoln, M. (2012). The Perfect Pediatric Pill? *Pharmaceutical Formulation & Quality*, 14(2), 6–8.
- Desitin. (2012). Orifil® Long at a Change!. (Consultado a 13 de Setembro de 2013). Disponível em: http://co.uk.desitin-live.spot-media.de/fileadmin/web_files_en/products/Orfiril/Orfiril-long-at-a-glance.pdf
- Drug Information Online. (2011). Children's Benadryl® Allergy. (Consultado a 3 de Outubro de 2013). Disponível em: <http://www.drugs.com/otc/107299/childrens-benadryl-allergy.html>
- Duarte, D. (2008). Desenvolvimento de medicamentos em pediatria - Aprender com dez anos de regulamentação pediátrica nos EUA. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde*, (5), 11–23.

- Duarte, D., e Fonseca, H. (2008). Melhores medicamentos em Pediatria. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 17–22.
- European Medicines Agency. (2001). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Londres.
- European Medicines Agency. (2005). Guideline on the suitability of the graduation of delivery devices for liquid dosage forms. Londres.
- European Medicines Agency. (2006). Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. Londres.
- European Medicines Agency. (2007). The European paediatric initiative : History of the Paediatric Regulation. Londres.
- European Medicines Agency. (2013). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Londres.
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., e Ramos, J. (2011). Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*, 3(4), 53–72. doi:10.3390/pharmaceutics3010053
- Healthcare Compliance Packaging Council. (s.d.). Azithromycin granules for oral suspension/ Pulp Spoon. (Consultado a 2 de Outubro 2010). Disponível em: http://www.hcpceurope.net/cms/front_content.php?client=1&lang=1&idcat=204&idart=890&m=&s=
- Funk, R. S., Brown, J. T., e Abdel-Rahman, S. M. (2012). Pediatric pharmacokinetics: human development and drug disposition. *Pediatric clinics of North America*, 59(5), 1001–16. doi:10.1016/j.pcl.2012.07.003
- Government of Western Australia. (2009). Guidance Note: Measurement of Schedule 8 Oral Liquids.

- Hermes Arzneimittel. (2008). Superpep - Gebrauchsinformation : Information für den Anwender. (Consultado a 14 de Setembro de 2013). Disponível em: http://www.superpep.com/downloads/superpep_tabletten_beipackzettel.pdf
- Horen, B., Montastruc, J.-L., e Lapeyre-Mestre, M. (2002). Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *British journal of clinical pharmacology*, 54(6), 665–70. Disponível em://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072113
- Infarmed. (2005). Kreon - Folheto Informativo.
- Infarmed. (2006). Clarosip - Folheto Informativo.
- Infarmed. (2011a). Medikinet - Folheto Informativo.
- Infarmed. (2011b). Singulair 4 mg granulado - Resumo das Características do medicamento.
- Infarmed (2011c). Niquitin Menta 4 mg comprimido para chupar - Folheto informativo.
- Infarmed. (2011d). Singular 4 mg comprimidos para mastigar - Resumo Características do Medicamento.
- Infarmed. (2012a). Resumo das Características do Medicamento - Zofran Zydis Liofilizado Oral.
- Infarmed. (2012b). Setofilm - Resumo das características do medicamento.
- Institute for Safe Medication Practices. (2012). Tips For Measuring Liquid Medicines Safely. *ConsumerMedSafety.org*, 1–2.
- Ivanovska, B. V., Mantel-teeuwisse, A. K., e Dijk, L. Van. (2013). Background Paper 7 . 1 Priority Medicines for Children.
- Jong, G. W. , Vulto, A. G., Hoog, M. de, Schimmel, K. J. M., Tibboel, D., e Anker, J. N. . (2000). Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *New England Journal of Medicine*, 343.15, 1125–1125.

- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., e Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England journal of medicine*, 349(12), 1157–67. doi:10.1056/NEJMra035092
- Kimland, E., e Odland, V. (2012). Off-label drug use in pediatric patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91(5), 796–801. doi:10.1038/clpt.2012.26
- Lam, J. K. W., Xu, Y., Worsley, A., e Wong, I. C. K. (2013). Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Advanced drug delivery reviews*. doi:10.1016/j.addr.2013.08.011
- Li, F.-Q., Yan, C., Bi, J., Lv, W.-L., Ji, R.-R., Chen, X., ... Hu, J.-H. (2011). A novel spray-dried nanoparticles-in-microparticles system for formulating scopolamine hydrobromide into orally disintegrating tablets. *International journal of nanomedicine*, 6, 897–904. doi:10.2147/IJN.S17900
- Maldonado, S., e Schaufelberger, D. (2011). Pediatric Formulations American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology. (Consultado em 1 de Setembro de 2103) Disponível em: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37186-Pediatric-Formulations/>
- McIntyre, J., Conroy, S., Avery, a, Corns, H., e Choonara, I. (2000). Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Archives of disease in childhood*, 83(6), 498–501. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1718565&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- McNally, G. P., e Raikar, A. M. (2013). Formulation, Chemistry and Manufacturing Controls. In *Pediatric Drug Development: Concepts and Applications* (pp. 565–574).
- Medibottle® - The Pediatric Medication Delivery System. (s.d.). (Consultado a 3 de Outubro de 2013). Disponível em: www.medibottle.com/home.html

Novartis. (s.d.). Um parceiro empenhado na luta contra o paludismo. (Consultado em 10 de Setembro de 2013); Disponível em: <http://www.coartem.com/downloads/Malaria-Initiatives-POR.pdf>

Novartis. (2013). Lamisil Oral Granules - Highlights of Prescribing Information.

Novartis e Medicines for Malaria Venture . (2008). Ficha descritiva de Coartem Dispesible. (Consultado em 10 de Setembro de 2013); Disponível em: <http://www.coartem.com/downloads/Coartem-D-fact-sheet-POR.pdf>

Nunn, T., e Williams, J. (2005). Formulation of medicines for children. *British journal of clinical pharmacology*, 59(6), 674–676. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02410.x

Organização Mundial de Saúde. (2012). *Development of paediatric medicines: points to consider in formulation* (pp. 197–225).

Oralflo Technologies. (2013). Ez-Pill Disposable Pill Cup. (Consultado a 3 de Outubro de 2013). Disponível em: <https://www.ezpillcup.com/default.asp?view=products>

Parker, R. M., Fierman, A., Schaick, L. Van, Bazan, I. S., Kline, M. D., e Dreyer, B. P. (2010). Parents' Medication Administration Errors, 164(2).

Pfizer. (2011). Medication Safety for Children : A Guide for Parents and Caregivers.

Pinto, S., e Barbosa, C. M. (2008). Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras, (12).

Pontos de Vista (2013, 14 de Março). Portugueses criam medicamento em forma de goma. (Consultado em 18 de Setembro de 2013); Disponível em: http://www.pontosdevista.com.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=6098:portugueses-criam-medicamento-em-forma-de-goma&catid=37:ciencias&Itemid=91

Primary Children's Medical Center . (2010). Let s ' Talk About... Medicine, how to give.

Purohit, V. S. (2012). Biopharmaceutic planning in pediatric drug development. *The AAPS journal*, 14(3), 519–22. doi:10.1208/s12248-012-9364-3

- Richter, F. (2010). Sipping Devices : New Technologies. *Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer - Drug Delivery*, 82–86.
- Rocchi, F., Paolucci, P., Ceci, A., e Rossi, P. (2010). The European paediatric legislation: benefits and perspectives. *Italian journal of pediatrics*, 36, 56. doi:10.1186/1824-7288-36-56
- Ryu, G. S. (2012). Analysis of Liquid Medication Dose Errors Made by Patients, 18(6), 439–445.
- Saaveda S., I., Quiñones S., L., Saavedra B., M., Sasso A., J., León T., J., e Roco A., A. (2008). Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico , visión actual. *Revista Chilena Pediatrica*, 79(3), 249–258.
- Sam, T., Ernest, T. B., Walsh, J., e Williams, J. L. (2012). A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms - an application for paediatric dosage form selection. *International journal of pharmaceutics*, 435(2), 115–23. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.024
- Sobhani, P., Christopherson, J., Ambrose, P. J., Fashp, P., e Robin, L. (2008). Accuracy of Oral Liquid Measuring Devices : Comparison of Dosing Cup and Oral Dosing Syringe. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(1), 46–52.
- Spomer, N., Klingmann, V., Stoltenberg, I., Lerch, C., Meissner, T., e Breitreutz, J. (2012). Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Archives of disease in childhood*, 97(3), 283–6. doi:10.1136/archdischild-2011-300958
- Stolrtenberg, I., Winzenburg, G., e Breitreutz, J. (2011). Solid oral dosage forms for children - formulations, excipients and acceptance issues. *European Industrial Pharmacy*, (8), 4–7.
- Stoltenberg, I., e Breitreutz, J. (2011). Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)--a novel solid oral dosage form for paediatric use. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 78(3), 462–9. doi:10.1016/j.ejpb.2011.02.005

- Tassinari, M. S. (2012). Pediatric Regulations 2012: Permanent Laws and New Provisions under FDASIA Pediatric Regulatory History. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM332078.pdf>
- Thakur, R. R., e Narwal, S. (2012). Orally disintegrating preparations: recent advancement in formulation and technology. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(3), 87–96.
- Thomson, S. a, Tuleu, C., Wong, I. C. K., Keady, S., Pitt, K. G., e Sutcliffe, A. G. (2009). Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics*, 123(2), e235–8. doi:10.1542/peds.2008-2059
- Unicef. (2010). Unicef - Supplies and Logistics - Dispersible Tablets. (Consultado em 10 de Setembro de 2013); Disponível em: http://www.unicef.org/supply/index_53571.html
- Unicef. (1989). A Convenção sobre os Direitos da Criança.
- Vaz Carneiro, A., e Costa, J. (2013). Off-label prescription: Practice and problems. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia - Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, (xx), 1–6. doi:10.1016/j.repc.2013.01.006
- Wagner, J., e Abdel-Rahman, S. M. (2013). Pediatric pharmacokinetics. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*, 34(6), 258–69. doi:10.1542/pir.34-6-258
- Walsh, J., Bickmann, D., Breitzkreutz, J., e Chariot-goulet, M. (2011). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1-2), 221–231. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.05.048
- Wertheimer, A. (2011). Off-label prescribing of drugs for children. *Current drug safety*, 6(1), 46–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241243>

- Zajicek, A. (2013). Drug Delivery Challenges for the Pediatric Patient : Novel Forms for Consideration. In *Pediatric Drug Development: Concepts and Applications* (pp. 576–582).
- Zerbini, A. P. N. A., e Ferraz, H. G. (2011). Sistemas multiparticulados : minicomprimidos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32(2), 149–158.
- Zisowsky, J., Krause, A., e Dingemanse, J. (2010). Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. *Pharmaceutics*, 2(4), 364–388. doi:10.3390/pharmaceutics2040364